

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums

Rostock AöR

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

Radio(chemo)therapie von Gliomen

**Eine retrospektive Analyse der Behandlung intrakranieller gliomatöser
Tumoren am Universitätsklinikum Rostock zwischen 1998 und 2006**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Martin Kunz

Dekan: Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

Rostock, 2011

- 1. Gutachter:** Prof. Dr. med. G. Hildebrandt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsmedizin Rostock
- 2. Gutachter:** Prof. Dr. med. R.-D. Kortmann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig AÖR
- 3. Gutachter:** PD Dr. med. F. Stockhammer, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Datum der Einreichung: 25. März 2011

Datum der Verteidigung: 09. Mai 2012

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit, mit Engagement und fachlicher Expertise, zur Seite standen.

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. G. Hildebrandt (Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock AöR) für die Vergabe dieser Arbeit, seine ständige Motivation und zielführende Kritik.

In Herrn Prof. Dr. G. Kundt (Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung des Universitätsklinikums Rostock AöR) fand ich einen erfahrenen und engagierten Ansprechpartner aus dem Bereich der Biostatistik und Informatik.

Herrn Dr. R. Fehr (Leiter des Arbeitsbereiches Medizinische Physik an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock AöR), Frau Dr. H. Zettl (Leiterin des Klinischen Krebsregisters Rostock) und deren Mitarbeitern danke ich für ihre Unterstützung und die Möglichkeit zur Einsichtnahme in Behandlungsunterlagen und das Klinische Krebsregister Rostock.

Bibliographische Beschreibung

Kunz, Martin

Radio(chemo)therapie von Gliomen - Eine retrospektive Analyse der Behandlung intrakranieller gliomatöser Tumoren am Universitätsklinikum Rostock zwischen 1998 und 2006

Universität Rostock, Medizinische Fakultät, Inauguraldissertation

101 Seiten, 102 Literaturnachweise, 33 Abbildungen, 22 Tabellen, 8 Anlagen

Referat

Die primären Tumoren des Zentralnervensystems machen nur etwa 2% aller Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland aus. Doch insbesondere die hochmalignen Gliome haben auch heute noch eine sehr schlechte Prognose.

Ziel der vorliegenden Arbeit sollte es sein, einen Überblick über die Therapie intrakranieller gliomatöser Tumoren in Rostock zwischen 1998 und 2006 zu erarbeiten und die Ergebnisse hiesiger Behandlungsstrategien kritisch zu diskutieren. Primärer Endpunkt bei der Bewertung des Therapieerfolgs war das Gesamtüberleben (overall survival, OS).

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Analyse eines unselektionierten Kollektivs dar, welches aus 177 erwachsenen Patienten bestand, die zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2006 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock behandelt wurden. Durch Sichtung von Operationsberichten, Bestrahlungs- und Chemotherapieprotokollen, radiologischen und laborchemischen Befunden wurden individuelle Therapieprofile erstellt und mit SPSS 15.0 für Windows analysiert.

Häufigste Tumorentität war das Glioblastom WHO Grad IV, welches in 134 Fällen die Arbeitsdiagnose darstellte.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Glioms lag bei 59 Jahren (Spannweite 22-83 Jahre). Der durchschnittliche Karnofsky performance status (KPS) der Patienten betrug 81% (95% CI 79,5-83,2%).

Bei 35% der Patienten erfolgte eine Tumorbiopsie. 43% der Gliome wurden teilreseziert, weitere 19% in toto exstirpiert.

Es ließen sich prinzipiell zwei Bestrahlungsregime voneinander abgrenzen: In 38% der Fälle wurden Tumoren konventionell fraktioniert bestrahlt. 49% der Patienten wurden nach einem hyperfraktioniert-akzelerierten Schema behandelt.

In zwei Drittel der Fälle erfolgte eine simultane Radiochemotherapie. In diesem Zusammenhang wurden vor allem Temozolomid und Topotecan appliziert.

Die Graduierung der hämatologischen Toxizität erfolgte anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0. Die meisten Fälle einer Hämatotoxizität dritten oder vierten Grades fanden sich im simultan radiochemotherapierten Kollektiv.

Das mediane Gesamtüberleben der Glioblastompatienten betrug 11 Monate (95% CI 9,5-12,5 Monate). In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse erwies sich unter anderem Temozolomid als prognoseverbessernder Faktor, bezogen auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV. Das effektivste Konzept bei der Behandlung dieser Entität war eine radikale Tumorresektion, gefolgt von einer simultanen Radiochemotherapie mit Temozolomid und anschließender Temozolomiderhaltungstherapie.

Analysen im Glioblastomkollektiv zeigten, dass insbesondere Patienten mit hochmalignen Gliomen von einer interdisziplinären multimodalen Therapie profitieren. Unter diesem Aspekt sollte das lokale neuroonkologische Management durch noch intensiveren interdisziplinären Konsens und eine Zentralisation der Patientensteuerung weiter optimiert werden.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Definition und Epidemiologie der ZNS-Tumoren | 1 |
| 1.2 | Klassifikation der ZNS-Tumoren..... | 2 |
| 1.3 | Ätiologie und Pathogenese der ZNS-Tumoren | 3 |
| 1.4 | Diagnostik primärer ZNS-Tumoren..... | 5 |
| 1.5 | Therapie von Gliomen | 7 |
| 1.5.1 | Operation..... | 7 |
| 1.5.2 | Bestrahlung | 8 |
| 1.5.3 | Chemotherapie | 10 |
| 1.6 | Prognose | 12 |
| 2 | Zielstellung der Arbeit..... | 15 |
| 3 | Material und Methoden | 16 |
| 3.1 | Operation..... | 16 |
| 3.2 | Bestrahlung | 16 |
| 3.3 | Chemotherapie | 19 |
| 3.4 | Datenerhebung und Statistik | 21 |
| 4 | Ergebnisse | 23 |
| 4.1 | Fallzahlen..... | 23 |
| 4.2 | Tumorentitäten | 23 |
| 4.3 | Geschlechtsverteilung | 24 |
| 4.4 | Tumorlokalisation | 25 |
| 4.4.1 | Seitenverteilung..... | 25 |
| 4.4.2 | Intrazerebrale Lokalisation | 25 |
| 4.5 | Karnofsky performance status | 26 |
| 4.6 | Altersstruktur | 27 |
| 4.7 | Symptome | 31 |
| 4.8 | Vorbehandelte Patienten | 32 |
| 4.9 | Operation..... | 32 |
| 4.9.1 | Resektionsstatus | 32 |
| 4.9.2 | Entitätsspezifischer Resektionsstatus | 33 |

| | | |
|----------|---|----|
| 4.9.3 | Zeitraum zwischen Operation und Bestrahlung | 34 |
| 4.10 | Bestrahlung | 35 |
| 4.10.1 | Bestrahlungsregime..... | 35 |
| 4.10.2 | Entitätsspezifische Bestrahlungsregime | 35 |
| 4.10.3 | Boostbestrahlung..... | 37 |
| 4.11 | Chemotherapie | 37 |
| 4.11.1 | Simultane Radiochemotherapie | 37 |
| 4.11.2 | Erhaltungskemotherapie..... | 38 |
| 4.12 | Adjuvante Maßnahmen | 39 |
| 4.12.1 | Hirndrucksenkende Therapie | 39 |
| 4.12.2 | Antikonvulsive Therapie | 40 |
| 4.12.3 | Therapie bei Veränderungen des Blutbildes..... | 40 |
| 4.13 | Therapienebenwirkungen | 41 |
| 4.13.1 | Somatische Nebenwirkungen der Bestrahlung..... | 41 |
| 4.13.2 | Somatische Nebenwirkungen der Chemotherapie | 41 |
| 4.13.3 | Hämatotoxizität..... | 42 |
| 4.14 | Gesamtüberleben..... | 44 |
| 4.15 | Analyse von Prognoseparametern beim Glioblastom WHO Grad IV... 46 | |
| 4.15.1 | Parameter mit Einfluss auf das Gesamtüberleben | 46 |
| 4.15.1.1 | Alter | 46 |
| 4.15.1.2 | Karnofsky performance status | 47 |
| 4.15.1.3 | Tumorklassifikation | 48 |
| 4.15.1.4 | Resektionsstatus | 49 |
| 4.15.1.5 | Therapiekonzept..... | 50 |
| 4.15.1.6 | Bestrahlungsregime..... | 51 |
| 4.15.1.7 | Chemotherapieregime | 52 |
| 4.15.1.8 | Erhaltungskemotherapie..... | 53 |
| 4.15.1.9 | Multivariate Cox-Regressions-Analyse..... | 54 |
| 4.15.2 | Parameter mit Einfluss auf das progressionsfreie Überleben | 55 |
| 4.16 | Lokale Tumorkontrolle | 56 |
| 4.16.1 | Rezidivhäufigkeit | 56 |
| 4.16.2 | Remissionsdauer..... | 56 |
| 4.16.3 | Rezidivtherapie..... | 57 |

| | |
|---|-----------|
| 5 Diskussion | 58 |
| 6 Zusammenfassung..... | 72 |
| 7 Thesen..... | 75 |
| Literaturverzeichnis | 78 |
| Anhang | 87 |
| A-1 Abbildungsverzeichnis | 87 |
| A-2 Tabellenverzeichnis | 89 |
| A-3 Abkürzungsverzeichnis | 90 |
| A-4 WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren | 92 |
| A-5 WHO-Grading der ZNS-Tumoren | 95 |
| A-6 Karnofsky und ECOG performance status scale | 97 |
| A-7 Datenerhebungsbogen | 98 |
| A-8 Fragebogen zum Follow-up | 1021 |

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie der ZNS-Tumoren

Unter dem Begriff der primären Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) werden Neoplasien des Neuroepithels, der Ganglienzellen, der Meningen, der Hypophyse, der Nervenscheiden sowie ektopen intrakraniellen Gewebes, wie etwa Keimzell- oder Fehlbildungstumoren, zusammengefasst. Zu den sekundären ZNS-Tumoren werden in erster Linie Metastasen anderer Primärtumoren gezählt. Aber auch infiltrierende Neubildungen, ausgehend vom Gehirn umgebenden Knochen, gehören in diese Gruppe (Bach et al. 2004).

Hirneigene Tumoren sind im Erwachsenenalter relativ selten. Sie machen in etwa 2% aller Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland aus. Jährlich werden rund 7000 neue Fälle diagnostiziert. Die Inzidenz primärer Hirntumoren beträgt in Deutschland circa 10/100.000 Einwohner pro Jahr. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr, wobei zwischen den einzelnen Entitäten doch erhebliche Unterschiede bestehen.

Im Kindesalter machen intrakranielle Tumoren mit 20,6% nach den Leukämien, mit einem Anteil von 34,7%, den größten Anteil an Krebserkrankungen aus (Deutsches Kinderkrebsregister 2008).

Bei den meisten Hirntumoren findet sich eine Präferenz für das männliche Geschlecht. Eine Ausnahme stellt beispielsweise das Meningeom dar, welches häufiger das weibliche Geschlecht betrifft.

Dem Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) zufolge verstarben im Jahr 2006 deutschlandweit 5555 Patienten an Neubildungen des Nervensystems. Dieser Wert entspricht je 2,6% aller tumorbedingten Sterbefälle von Männern und Frauen im genannten Zeitraum (Husmann et al. 2010).

Dem 8. gemeinsamen Sachbericht der Klinischen Krebsregister in Mecklenburg-Vorpommern kann entnommen werden, dass im Jahr 2008 100 Tumoren des Nervensystems in Mecklenburg-Vorpommern erfasst wurden. Davon stammen, unter Berücksichtigung einer geschätzten Vollzähligkeit von 95%, allein 33 Fälle aus dem Einzugsgebiet des Rostocker Krebsregisters (Flintzer et al. 2010).

1.2 Klassifikation der ZNS-Tumoren

Die Klassifikation primärer Hirntumoren erfolgt zum einen anhand histogenetischer Kriterien, durch die auf das Ursprungsgewebe der Tumoren geschlossen werden kann. Zum anderen stellt die Graduierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Beschreibung des histopathologischen Verhaltens primärer Hirntumoren dar (Tab.1).

| | WHO-Grad | | | |
|-----------------|-------------------|-----------------|--------------------------------------|------------------------|
| | I | II | III | IV |
| Differenzierung | hoch | Mäßig | anaplastisch | gering |
| Wachstum | sehr langsam | Gering | mäßig | schnell |
| Zelldichte | gering bis mittel | Erhöht | erhöht | hoch |
| Zellpolymorphie | wenig | wenig bis mäßig | deutlich, mit pathologischen Gefäßen | deutlich, mit Nekrosen |
| Mitosen | kaum | Wenig | deutlich | zahlreich |
| Dignität | benigne | semimaligne | maligne | hochmaligne |

Tab. 1 Histopathologische WHO-Kriterien primärer ZNS-Tumoren (Buchta et al. 2006)

Mit einem Anteil von 50-60% bilden die Gliome die größte Gruppe innerhalb der primären Hirntumoren. In Deutschland liegt die Inzidenz gliomatöser ZNS-Tumoren bei etwa 5-6/100.000 Einwohner pro Jahr. Die Gruppe der Gliome ist sehr heterogen. Es lassen sich beispielsweise Astrozytome und Oligodendrogliome dieser Klasse von Tumoren zuordnen. Circa 60% aller Gliome sind Neoplasien astrozytären Ursprungs. Hauptvertreter dieser Gruppe von Tumoren ist das Glioblastom WHO Grad IV, welches knapp ein Fünftel aller intrakraniellen Tumoren ausmacht und zugleich der häufigste maligne hirneigene Tumor ist.

Neben den Gliomen machen Tumoren der Meningen etwa 20% der ZNS-Tumoren aus. Der mit Abstand wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist das Meningeom.

Annähernd jede zehnte Neubildung des ZNS ist ektodermalen Ursprungs. Zu diesen Neoplasien wird unter anderem das Hypophysenadenom gezählt.

Keimzelltumoren wie Germinome und Teratome sind hingegen recht selten. Ihr Anteil an den ZNS-Tumoren beträgt nur 2-3%. Ebenfalls zu den hirneigenen Tumoren wird das primäre ZNS-Lymphom gezählt, welches allerdings weniger als 1% aller primären intrakraniellen Tumoren ausmacht.

Metastasen anderer Primärtumoren gehören zu den sekundären Hirntumoren und machen etwa 20-30% aller intrakraniellen Neubildungen aus. Besonders häufig finden sich als Primärtumoren Bronchialkarzinom, Mammakarzinom und malignes Melanom. Ein detaillierter Überblick über die Klassifikation und das WHO-Grading der ZNS-Tumoren findet sich in Abbildung 31 und Tabelle 21 im Anhang dieser Arbeit.

1.3 Ätiologie und Pathogenese der ZNS-Tumoren

Die Ätiologie und Pathogenese hirneigener Tumoren konnte bis zum heutigen Tag nicht vollständig geklärt werden. Am Beispiel der Phakomatosen wird deutlich, dass nicht zuletzt genetische Faktoren an der Entstehung von Hirntumoren beteiligt sind. Zu diesen hereditären neurokutanen Syndromen gehören beispielsweise die Neurofibromatose, die Tuberöse Sklerose, das von Hippel-Lindau Syndrom, das Li-Fraumeni Syndrom, das Sturge-Weber-Krabbe Syndrom und das Turcot-Syndrom.

Insbesondere bei der Pathogenese gliomatöser Hirntumoren ließen sich eine ganze Reihe von Veränderungen auf Gen- und Rezeptorebene identifizieren. Ohgaki und Kleihues (2005) zufolge findet sich bei 69% oligodendroglialer Tumoren ein loss of heterozygosity (LOH) 1p/19q und bei 13% eine Mutation im p53-Tumorsuppressor-Gen. Das Vorliegen eines LOH 1p/19q stellt laut Hoang-Xuan et al. (2005) einen günstigen Prognosefaktor bei der Behandlung von Oligodendrogliomen dar, was mit einer erhöhten Strahlen- und Chemosensibilität begründet werden kann.

Mutationen im p53-Tumorsuppressor-Gen spielen auch bei der Entstehung von Astrozytomen eine wichtige Rolle. Ohgaki und Kleihues (2005) konnten in ihrem Kollektiv beispielsweise bei 53% der fibrillären Astrozytome WHO Grad II entsprechende Mutationen nachweisen.

Die Überexpression des Transkriptionsfaktors SNAIL2 korreliert laut Yang et al. (2010) mit einer erhöhten Invasivität und Wachstumsgeschwindigkeit gliomatöser Tumoren - insbesondere vom Glioblastom WHO Grad IV.

Etwa 95% der Glioblastome WHO Grad IV entstehen de novo und werden als primäre Glioblastome bezeichnet. Lediglich 5% entwickeln sich aus diffusen low-grade Astrozytomen WHO Grad II oder anaplastischen Astrozytomen WHO Grad III und zählen zu den sekundären Glioblastomen.

Bei primären Glioblastomen finden sich neben einem LOH 10q eine ganze Reihe weiterer Veränderungen, wie beispielsweise eine Amplifikation des epidermal growth factor receptor (EGFR), eine Deletion im p16INK4a-Tumorsuppressor-Gen und Mutationen des phosphatase and tensin homolog (PTEN)- beziehungsweise p53-Tumorsuppressor-Gens.

An der Pathogenese von sekundären Glioblastomen scheinen vor allem zwei Faktoren beteiligt zu sein: Ohgaki und Kleihues (2005) fanden bei 65% dieser Tumoren Mutationen im TP53-Gen, bei 63% ein LOH 10q.

Es wird eine weitere Vielzahl endogener und exogener Faktoren diskutiert, die möglicherweise die Entstehung primärer Hirntumoren begünstigen.

Rao et al. (2003) und Roychowdhury et al. (2003) wiesen in ihren Arbeiten unter anderem auf die Rolle von onkogenen Viren, wie dem Epstein-Barr-Virus (EBV), hin, welches bei der Entstehung von primären ZNS-Lymphomen von Bedeutung zu sein scheint. Auch chemische Neurokarzinogene, wie etwa polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, sind möglicherweise an der Tumorenstehung beteiligt (Il'yasova et al. 2009). Ionisierende Strahlung ist in der Lage, das Wachstum von Hirntumoren zu induzieren. Meningeome und Gliome zählen laut Garbizu et al. (2008) zu den häufigsten strahlungsinduzierten Hirntumoren. Eine Exposition gegenüber elektrischen oder magnetischen Feldern kann die Entstehung primärer ZNS-Tumoren begünstigen (Kheifets et al. 2001). Auch hormonelle Faktoren scheinen bei der Tumorgenese im ZNS eine Rolle zu spielen. In diesem Zusammenhang sprachen Bondy und Ligon (1996) von einem erhöhten Meningeomrisiko unter dem Einfluss weiblicher Sexualhormone. Auch nach Traumen des knöchernen Schädels oder des Gehirns fand sich eine erhöhte Inzidenz intrakranieller Tumoren (Inskip et al. 1998, Phillips et al. 2002).

1.4 Diagnostik primärer ZNS-Tumoren

Hirntumoren sind in der Lage, eine Vielzahl verschiedenster Symptome hervorzurufen. Neben Allgemeinsymptomen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel, können im klinisch-neurologischen Status oftmals Paresen oder ein hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS) nachgewiesen werden. In der Vorgeschichte finden sich zudem häufig epileptische Anfälle.

Die bildgebende Methode der ersten Wahl ist heutzutage die Magnetresonanztomographie (MRT). Bei Kontraindikationen für eine MRT oder dem Verdacht auf eine oligodendrogliale Neoplasien, die häufig verkalkte Areale enthalten, wird der Computertomographie (CT) besondere Bedeutung beigemessen. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird unter anderem zur Differenzierung zwischen Strahlennekrose und Rezidiven maligner Gliome genutzt (Gallowitsch 2003). Bei bestimmten Tumortypen, wie etwa Hämangiomen, kommt auch heute noch die Angiographie zum Einsatz.

Die Magnetresonanzspektroskopie (MR-Spektroskopie) ermöglicht, durch biochemische Strukturanalyse von Geweben, differenziertere Aussagen zur Dignität der Tumoren.

Neben bildgebenden Verfahren werden Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis bei Verdacht auf Abtropfmetastasen primärer Hirntumoren oder zur Differenzierung zwischen Tumor und Entzündung eingesetzt.

Die Bedeutung der Elektroenzephalografie (EEG) liegt unter anderem im Nachweis einer erhöhten Krampfbereitschaft.

Eine histologische Diagnosesicherung zur Planung einer adäquaten Therapie kann mittels stereotaktischer beziehungsweise neuronavigierter Serienbiopsie erfolgen. In über 90% der Fälle kann so eine sichere Diagnose, bei einer gleichzeitig sehr geringen Mortalitätsrate von unter einem Prozent, gestellt werden (Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008).

Die Hämatoxylin-Eosin Färbung (HE-Färbung) am Paraffinschnitt stellt die histologische Standarduntersuchung gliomatöser Tumoren dar (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Die histogenetische Analyse und das Grading, entsprechend den WHO-Graden I bis IV, liefern eine exakte Beschreibung der Tumorentität.

Anerkannte immunhistochemische Marker supratentorieller Gliome sind beispielsweise das saure Gliafaserprotein (GFAP) und das Protein S100.

Bei einer Vielzahl von Hirntumoren, unter anderem bei Gliomen, erfolgt die Bestimmung der Proliferationsaktivität der Tumorzellen mit dem Antikörper MIB-1, der zur Markierung des proliferationsassoziierten nukleären Antigens Ki-67, genutzt wird.

Heutzutage wird molekularpathologischen Analysen immer mehr prognostische Bedeutung beigemessen. Der Methylierungsstatus des O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Gen-Promotors in Glioblastomzellen hat wesentlichen Einfluss auf eine Therapie mit Temozolomid (Herrlinger et al. 2006, Mirimanoff et al. 2007).

Bei oligodendroglialen und oligoastrozytären Gliomen wird dem Nachweis von Allelverlusten auf den Chromosomen 1 und 19 (LOH 1p/19q) prognostische Bedeutung beigemessen (Hoang-Xuan et al. 2005, Cairncross et al. 2006, Van den Bent et al. 2006).

Abbildung 1 zeigt exemplarisch einen Diagnose-Algorithmus für kraniale und spinale Tumoren (Weller et al. 2006).

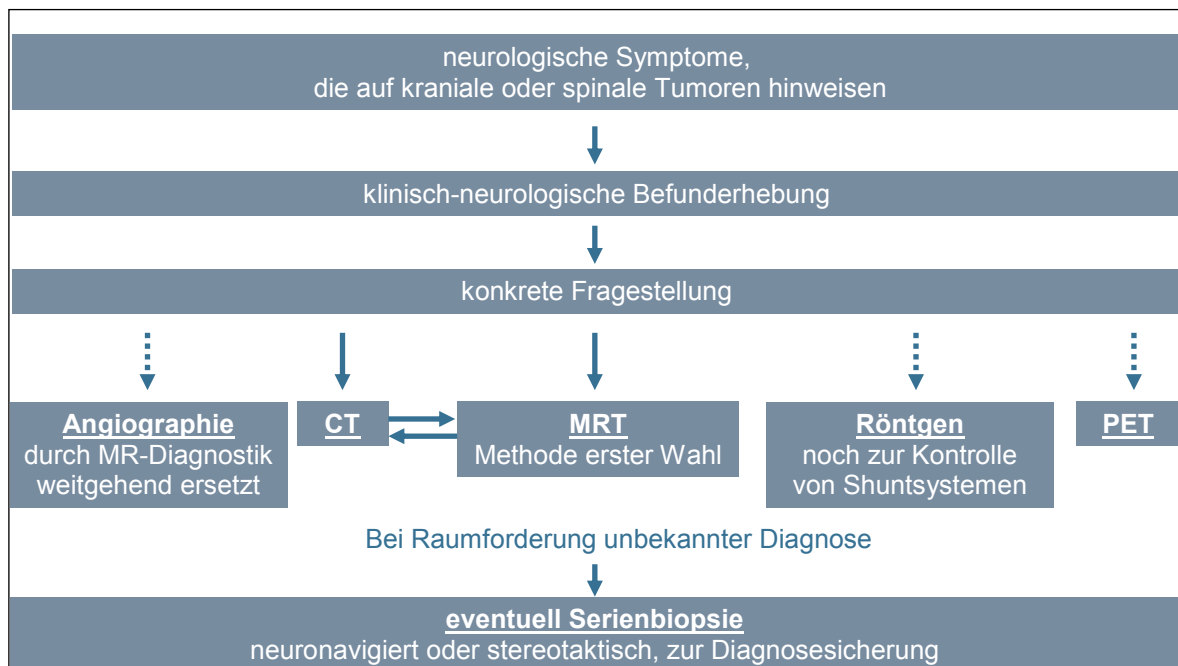


Abb. 1 Diagnose-Algorithmus kranialer und spinaler Tumoren (Weller et al. 2006)

1.5 Therapie von Gliomen

1.5.1 Operation

Die Operation ist diagnostisches und therapeutisches Verfahren zugleich. Die Gliomresektion dient dem Materialgewinn, führt zu einer Verringerung des intrakraniellen Drucks und oftmals zur Besserung tumorassoziierter neurologischer Symptome.

Unter Berücksichtigung von Kontraindikationen für eine Operation, wie etwa einer Multimorbidität des Patienten, sollte versucht werden, die Neoplasie radikal zu entfernen. Diese Intention wird oftmals durch die ungünstige Lage der Tumoren in tiefen oder funktional bedeutsamen Hirnarealen, wie den Stammganglien, dem Hirnstamm oder der Präzentralregion limitiert.

Heutzutage steht eine Vielzahl moderner Operationstechniken in Verbindung mit einem intraoperativen Monitoring zur Verfügung. Durch funktionelle Magnetresonanztomographie in Echtzeit (rt-fMRI) lässt sich die räumlich-anatomische Beziehung von Tumoren zu eloquenten Hirnbereichen, im Rahmen der Operationsplanung, gut beurteilen (Schwindack et al. 2003). Die Wahl des Zugangswegs und die Operationstechnik beeinflussen in diesem Zusammenhang vor allem das postoperative neurologische Outcome. Die Kombination von intraoperativem neurophysiologischen Monitoring und Resektionskontrolle in einem offenen Niedrigfeld-MRT beschrieben Szelényi et al. (2008).

Die mikrochirurgische Tumorsektion kann konventionell, neuronavigiert oder fluoreszenzgestützt erfolgen. Die Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen, wie 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), führt nachweislich zu einer Verbesserung der Resektionsqualität (Stummer et al. 2006).

Die prognostische Bedeutung des Resektionsstatus wurde bereits von Durmaz et al. (2008) beim diffusen Astrozytom WHO Grad II und Curran et al. (1992) und Nomiya et al. (2007) beim anaplastischen Astrozytom WHO Grad III beschrieben. Insbesondere die Prognose von Glioblastompatienten ist vom Resektionsergebnis abhängig (Pichelmeier et al. 2008, Helseth et al. 2010, Tugcu et al. 2010).

1.5.2 Bestrahlung

Die Strahlentherapie ist einer der Eckpfeiler in der Gliomtherapie. Es konnte gezeigt werden, dass diese Therapiemodalität zu einem längeren Gesamtüberleben (Keime-Guibert et al. 2007) und einer besseren lokalen Tumorkontrolle beitragen kann (Bauman et al. 1999, Van den Bent et al. 2005).

Stupp et al. (2005) definierten den derzeitigen Standard bei der Behandlung des Glioblastoms WHO Grad IV: eine simultane Radiochemotherapie, bestehend aus einem konventionell fraktionierten Bestrahlungsregime mit Einzeldosen von 2 Gray (Gy), bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy, in Verbindung mit Temozolomid 75 mg/m²/d oral über einen Gesamtzeitraum von sechs Wochen. Anschließend folgt eine orale Erhaltungskemotherapie mit Temozolomid 150-200 mg/m²/d d1-5, Wiederholung Tag 28, über mindestens sechs Zyklen.

Das Glioblastom WHO Grad IV sollte Laperriere et al. (2002) zufolge in konventioneller Fraktionierung bis zu Gesamtdosen zwischen 54 und 60 Gy bestrahlt werden. Ein hyperfraktioniert-akzeleriertes Regime war unter anderem Bestandteil der Arbeit von Klautke et al. (2006). Den Vorteil einer Radiatio gegenüber einer alleinigen supportive Therapie bei Patienten über 70 Jahren wiesen Keime-Guibert et al. (2007) nach. Strahlentherapeutische Behandlungskonzepte beim Glioblastomrezidiv sind unter anderem intrakavitäre Gliasitebestrahlung (Chan et al. 2005) und perioperative high-dose Brachytherapie (Fabrini et al. 2009).

Laperriere et al. (2002) empfahlen auch für das anaplastische Astrozytom WHO Grad III eine konventionell fraktionierte Radiatio bis zu einer Gesamtdosis zwischen von 54 und 60 Gy. Patienten mit lokal umschriebenen Rezidiven anaplastischer Astrozytome WHO Grad III können laut Shepherd et al. (1997) von einer hypofraktionierten stereotaktischen Bestrahlung profitieren.

Die Studien 94-02 (Cairncross et al. 2006) der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und 26951 (Van den Bent et al. 2006) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) definierten die alleinige Strahlentherapie als Standard bei der Behandlung anaplastischer Oligodendrogliome WHO Grad III. Bei oligodendroglialen Tumoren mit LOH 1p/19q fand sich zudem eine erhöhte Strahlensensibilität (Hoang-Xuan et al. 2005).

Die Gesamtdosis bei der Bestrahlung diffuser Astrozytome WHO Grad II sollte zwischen 45 und 54 Gy liegen (Karim et al. 1996, Shaw et al. 2002). Eine postoperative Nachbestrahlung dieser Entität ging mit einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle einher (Bauman et al. 1999, Van den Bent et al. 2005). Abbildung 2 veranschaulicht einige der genannten Bestrahlungsregime.

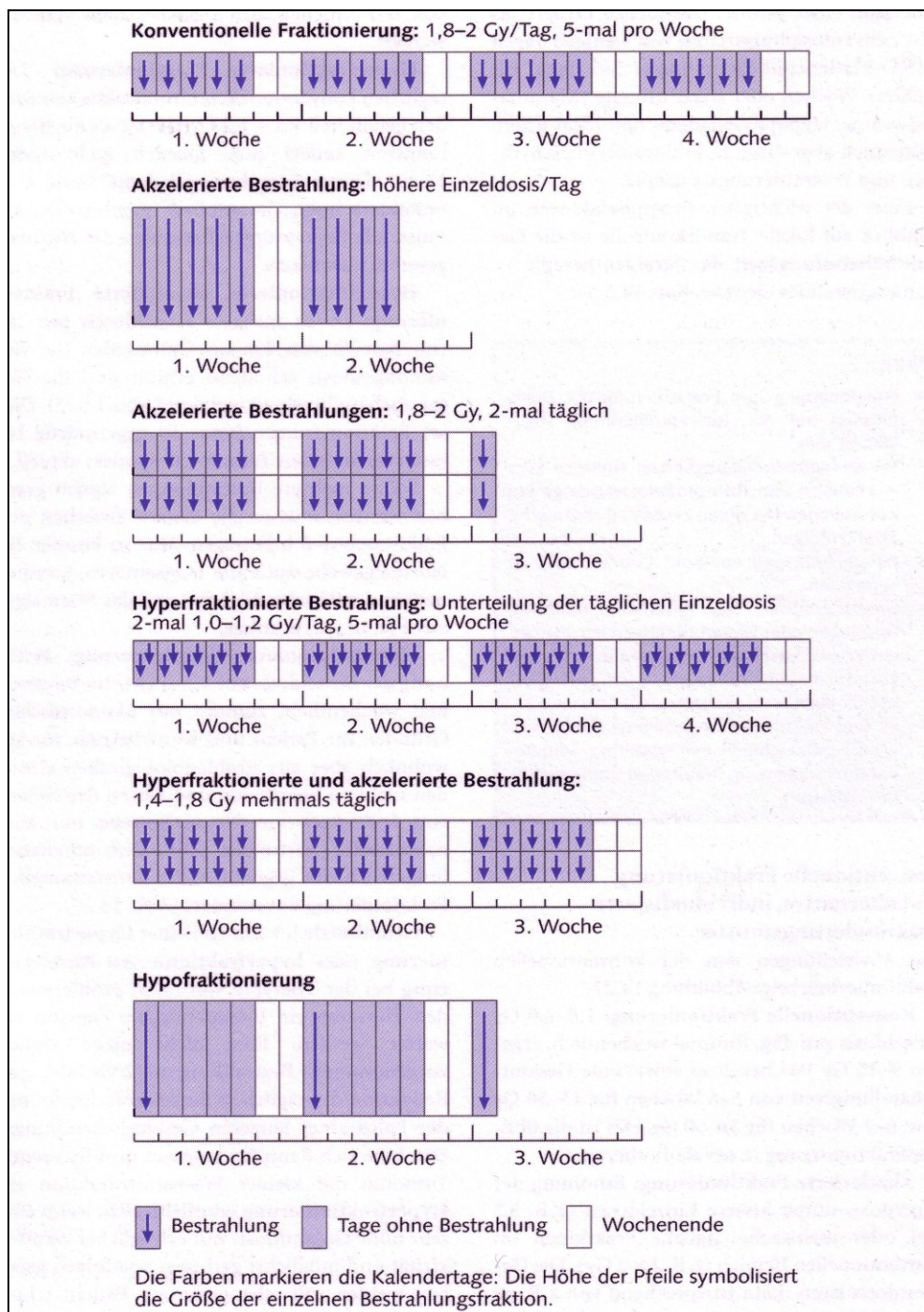


Abb. 2 Schematische Veranschaulichung verschiedener Fraktionierungsrhythmen. Zum Vergleich mit den unkonventionellen Schemata dient die übliche, konventionelle Fraktionierung mit fünf Bestrahlungen pro Woche (oberste Zeile). Man beachte die unterschiedliche Dosishöhe und die unterschiedlichen Behandlungszeiten (Sauer 2003)

1.5.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist neben Operation und Bestrahlung die dritte wichtige Therapiemodalität in der Gliomtherapie.

Die Applikation von Zytostatika kann beispielsweise simultan, im Sinne einer Radiochemotherapie, oder als Erhaltungskemotherapie erfolgen (Abb. 3).

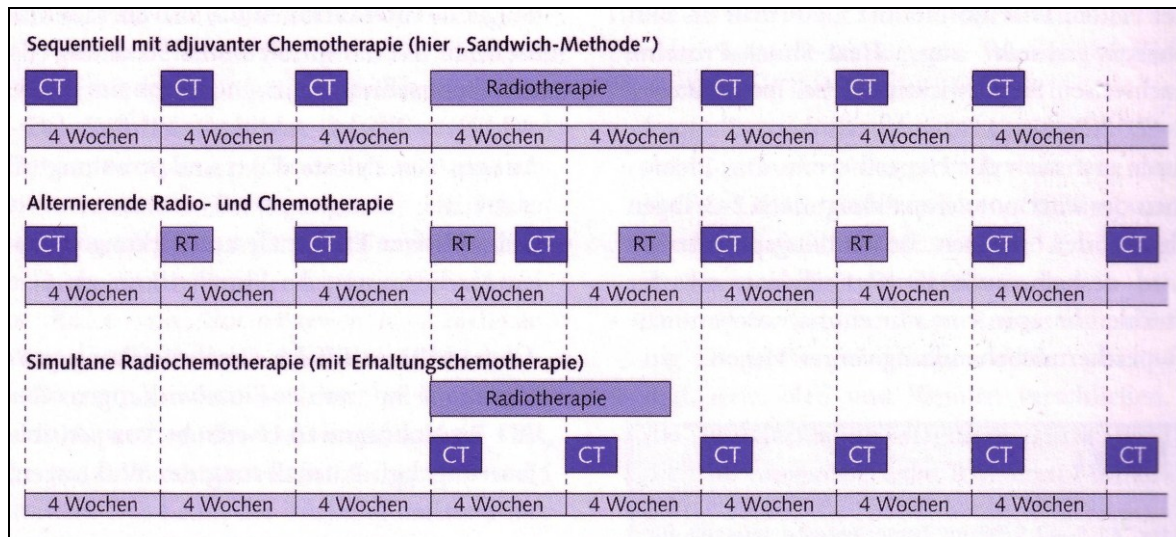


Abb. 3 Kombinationsmöglichkeiten von Radiotherapie (RT) und Chemotherapie (CT).
Sequentiell mit adjuvanter Chemotherapie, alternierend oder simultan (Sauer 2003)

Das Standardprotokoll der Glioblastomtherapie enthält Temozolomid, welches im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie in einer Dosierung von $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ über einen Gesamtzeitraum von sechs Wochen oral verabreicht wird. In aller Regel folgt im Anschluss eine orale Erhaltungskemotherapie mit Temozolomid $150\text{-}200 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1-5, Wiederholung Tag 28, über mindestens sechs weitere Zyklen (Stupp et al. 2005). Die Effizienz von Topotecan bei der Glioblastomtherapie war Untersuchungsgegenstand verschiedener Studien (Klautke et al. 2006, Grabenbauer et al. 2009). In der Rezidivtherapie des Glioblastoms WHO Grad IV finden sich vor allem Temozolomid (Yung et al. 2000, Brandes et al. 2006, Wick et al. 2007) und Nitrosoharnstoffe (Brandes et al. 2004). Besonderen Einfluss auf eine Behandlung mit Temozolomid hat der Methylierungsstatus des MGMT-Gen-Promotors. Der Methylierungsstatus kann in diesem Zusammenhang als individueller Prädiktor des Therapieerfolgs fungieren (Mirimanoff et al. 2007, Weller et al. 2009).

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei der Behandlung anaplastischer Astrozytome WHO Grad III beschrieben Park et al. (2009). Die Chemotherapie stellt ebenfalls eine mögliche Therapieoption im Rezidivfall dar. Eine Monotherapie mit Nitrosoharnstoffen, das Procarbazin-Lomustin-Vincristin-Schema (PCV-Schema), eine Kombination aus Nimustin und Teniposid sowie Temozolomid werden nach vorheriger Strahlentherapie als ähnlich effektiv angesehen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

Anaplastische Oligodendrogliome WHO Grad III mit nachgewiesener 1p/19q-Kodeletion sprechen gut auf eine Zytostatikabehandlung an (Hoang-Xuan et al. 2005). Das PCV-Schema oder Temozolomid werden mittlerweile als ähnlich effizient angesehen, wie eine alleinige Bestrahlung beim anaplastischen Oligodendrogliom WHO Grad III (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008). Von einer Chemotherapie profitieren vor allem jüngere Patienten, in einer guten körperlichen Verfassung. Die simultane Radiochemotherapie mit Procarbazin, Lomustin und Vincristin ist derzeit kein Standard beim anaplastischen Oligodendrogliom WHO Grad III, da in den Studien RTOG 94-02 (Cairncross et al. 2006) und EORTC 26951 (Van den Bent et al. 2006) bei höherer Toxizität kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte.

Beim diffusen Astrozytom WHO Grad II spielt die Chemotherapie zurzeit noch eine untergeordnete Rolle. Die EORTC Phase III Studie 22033 untersucht derzeit die Effizienz von Temozolomid in der Primärbehandlung niedriggradiger Gliome (National Cancer Institute 2011).

1.6 Prognose

Die Prognose primärer Hirntumoren korreliert in erster Linie mit dem Grading nach WHO (Tab. 2).

| WHO-Grad | Tumorentität | postoperative Überlebenszeit |
|----------|--|--|
| I | - Meningeom - pilozytisches Astrozytom ^a - Plexuspapillom | ≥ 5 Jahre (20-40 Jahre ^a) |
| II | - diffuses Astrozytom - Oligodendrogliom | 3-5 Jahre |
| III | - anaplastisches Astrozytom - anaplastisches Oligodendrogliom | 2-3 Jahre |
| IV | - Glioblastom | 6-15 Monate |

Tab. 2 Prognose primärer Hirntumoren (Masuhr und Neumann 2007)

Neben der histopathologischen Graduierung spielt die Histogenetik der Tumoren eine wichtige Rolle. So haben beispielsweise astrozytäre Tumoren eine schlechtere Prognose als oligodendrogliale Tumoren gleichen WHO-Grades. Müller (2007) beschrieb beim anaplastischen Astrozytom WHO Grad III eine 5-Jahres-Überlebensrate von 10%. Beim anaplastischen Oligodendrogliom WHO Grad III lag diese bei 35%.

Auf chromosomaler Ebene erwies sich beispielsweise ein LOH 1p/19q als positiver prognostischer Parameter bei oligodendroglialen Tumoren (Hoang-Xuan et al. 2005).

Beim Glioblastom WHO Grad IV konnten unter anderem Mirimanoff et al. (2007) und Weller et al. (2009) die positive prognostische Bedeutung einer MGMT-Gen-Promotor-Methylierung bei Temozolomidtherapie nachweisen.

Patientenspezifische Parameter, wie ein niedriges Alter bei Diagnosestellung oder ein hoher Karnofsky performance status, erwiesen sich im Kollektiv von Li et al. (2009) als positive Prognoseparameter. Die intrazerebrale Lokalisation des Tumors zählt ebenfalls zu den prognosebestimmenden Faktoren beim Glioblastom WHO Grad IV (Lamborn et al. 2004, Li et al. 2009).

Neben patienten- und tumorspezifischen Parameter spielt vor allem das Therapiekonzept eine entscheidende Rolle.

Ein hoher Resektionsgrad erwies sich in den Arbeiten von Pichelmeier et al. (2008) und Tugcu et al. (2010) als positiver Prognosefaktor beim Glioblastom WHO Grad IV.

Die Überlegenheit einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Bestrahlung wiesen Stupp et al. (2005) beim Glioblastom WHO Grad IV und Park et al. (2009) beim anaplastischen Astrozytom beziehungsweise Oligodendrogliom WHO Grad III nach.

Durch rekursive Partitionsanalysen wurden Prognosefaktoren für verschiedene Hirntumorentitäten definiert.

Park et al. (2009) beschrieben Prognoseparameter für das anaplastische Astrozytom und Oligodendrogliom WHO Grad III und das anaplastische Oligoastrozytom WHO Grad III (Abb. 4).

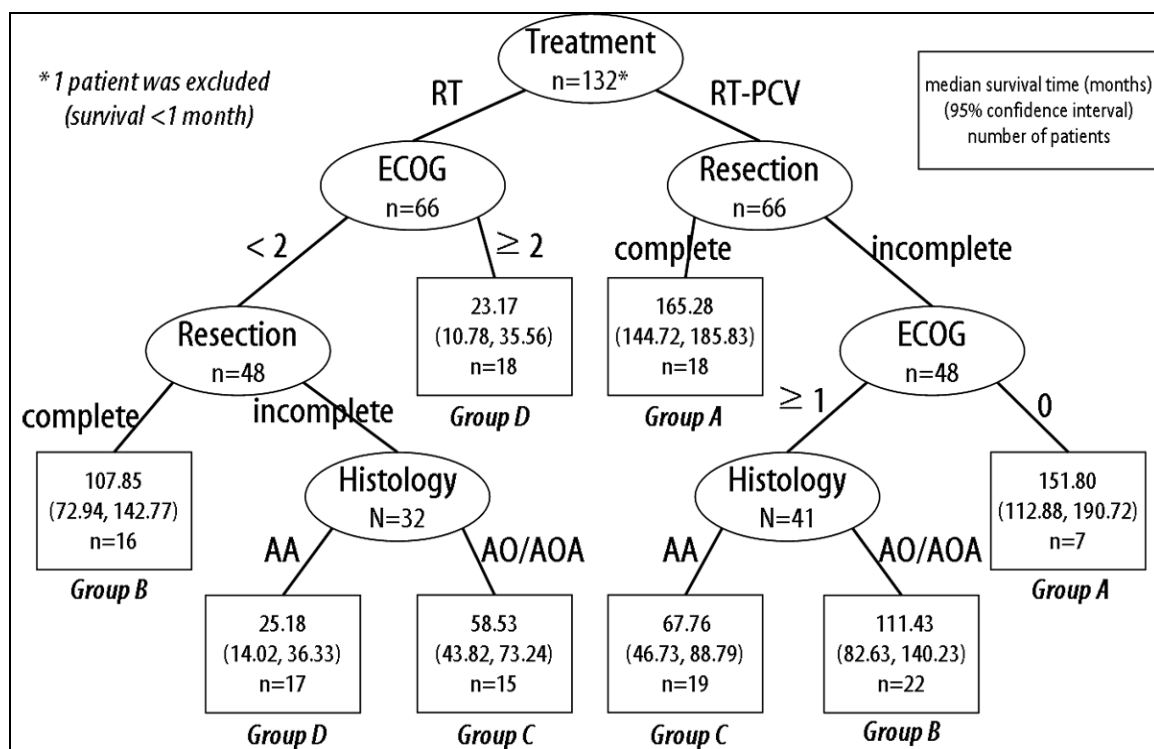


Abb. 4 Rekursive Partitionsanalyse beim anaplastischen Astrozytom WHO Grad III (AA), anaplastischen Oligodendrogliom WHO Grad III (AO) und anaplastischen Oligoastrozytom WHO Grad III (AOA) (Park et al. 2009)

Lamborn et al. (2004) führten solch eine Faktorenanalyse beim Glioblastom WHO Grad IV durch (Abb. 5).

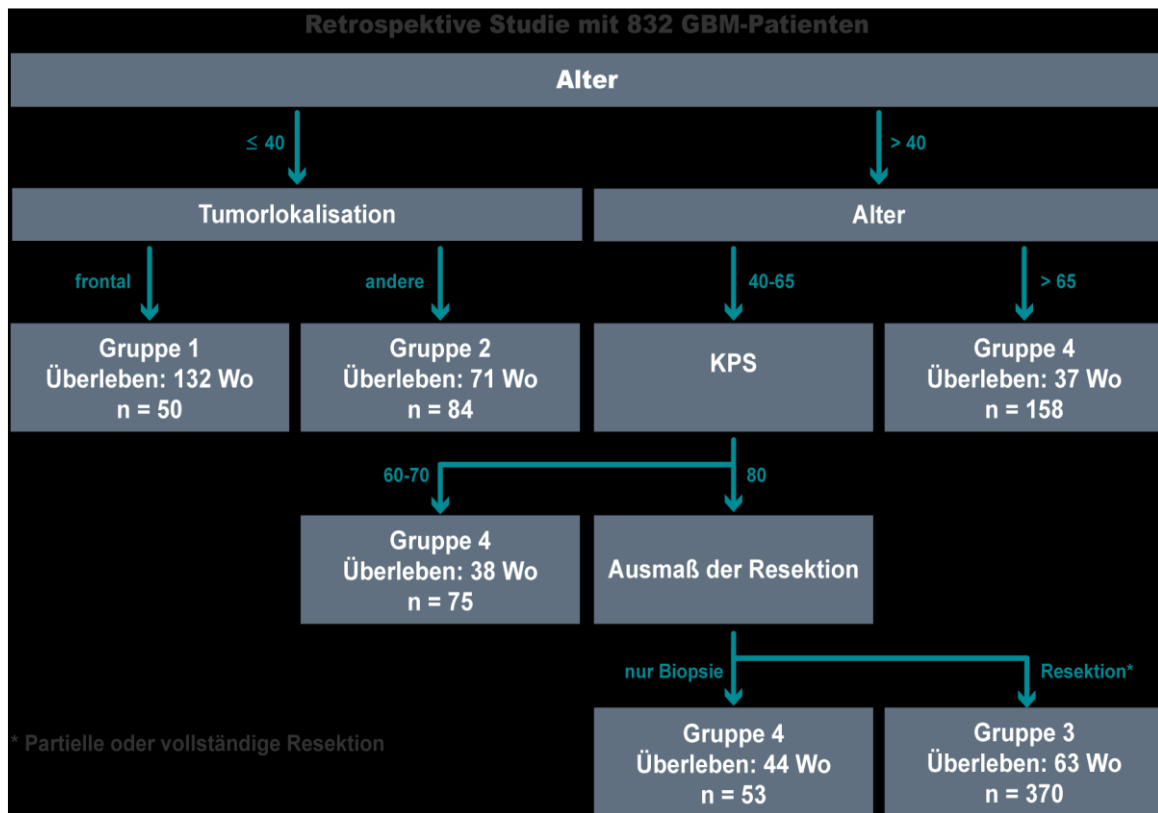


Abb. 5 Rekursive Partitionsanalyse beim Glioblastom WHO Grad IV (GBM) (Lamborn et al. 2004)

2 Zielstellung der Arbeit

Mit der vorliegenden retrospektiven Arbeit soll ein umfassender Überblick über die Behandlung intrakranieller gliomatöser Tumoren am Universitätsklinikum Rostock, zwischen 1998 und 2006, erarbeitet werden.

Dazu werden die Daten eines unselektionierten Kollektivs, welches aus 177 erwachsenen Patienten besteht, analysiert. Durch Sichtung von Operationsberichten, Bestrahlungs- und Chemotherapieprotokollen, radiologischen und laborchemischen Befunden und Einsichtnahme in das Klinische Krebsregister Rostock werden individuelle Therapieprofile erstellt und mit SPSS 15.0 für Windows ausgewertet.

Primärer Endpunkt bei der Therapiebeurteilung ist das Gesamtüberleben, sekundärer Endpunkt die lokale Tumorkontrolle.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es die Hämatotoxizität der Therapiemodalitäten Bestrahlung und Radiochemotherapie miteinander zu vergleichen.

In Anlehnung an die rekursive Partitionsanalyse von Lamborn et al. (2004) soll die Rolle potentieller Prognosefaktoren beim Glioblastom WHO Grad IV untersucht werden. In diesem Zusammenhang wird außerdem die prognostische Wertigkeit der dargestellten Bestrahlungs- und Chemotherapieregime im Glioblastomkollektiv analysiert.

Anhand dieser Daten soll die Effizienz der Gliomtherapie in Rostock beurteilt werden, um zu einer kontinuierlichen Verbesserung von Therapiequalität und Patientenmanagement beizutragen.

3 Material und Methoden

3.1 Operation

Der Resektionsstatus wurde Operationsberichten und Arztbriefen der entsprechenden chirurgischen Abteilungen entnommen und die Patienten folgendermaßen klassifiziert:

- keine Operation
- Biopsie
- Teilresektion
- Totalresektion

Der Zuweisung der Patienten zur postoperativen Bestrahlung erfolgte in den meisten Fällen durch Kollegen aus Rostock, Greifswald und Plau am See. In Einzelfällen wurden Tumoren auch andernorts biopsiert beziehungsweise reseziert. Als Beispiele lassen sich hier Frankfurt am Main oder Hamburg nennen.

3.2 Bestrahlung

Alle 177 Patienten wurden einer perkutanen Strahlentherapie am Universitätsklinikum Rostock zugeführt. Einzeldosen, Gesamtdosen, Fraktionierungsschemata, Zielvolumina und Bestrahlungsdauer wurden anhand von Bestrahlungsprotokollen und Arztbriefen erfasst.

Anhand dieser Daten erfolgte eine Klassifikation der Patienten nach folgendem Schema:

- konventionell fraktionierte Bestrahlung: 1x täglich 1,8 Gy, Gesamtdosis 54 Gy, 5 Bestrahlungstage pro Woche
- konventionell fraktionierte Bestrahlung: 1x täglich 2,0 Gy, Gesamtdosis 60 Gy, 5 Bestrahlungstage pro Woche
- hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung: 2x täglich 1,75 Gy, Gesamtdosis 57,75 Gy, 5 Bestrahlungstage pro Woche
- konventionell fraktionierte Bestrahlung ohne Boostbestrahlung
- hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung ohne Boostbestrahlung

- Bestrahlung mit einer applizierten Gesamtdosis >50% der geplanten Gesamtdosis
- Bestrahlung mit einer applizierten Gesamtdosis <50% der geplanten Gesamtdosis

In den beiden zuletzt genannten Gruppen fanden sich vorwiegend Patienten mit einem Tumorprogress unter laufender Therapie, bei denen das Bestrahlungsregime geändert werden musste oder die Bestrahlung abgebrochen wurde.

Die Definition des Clinical Target Volume (CTV) unterschied sich in Abhängigkeit von der zu bestrahlenden Tumorentität (Tab. 3).

| Tumorentität | CTV II. Ordnung | CTV I. Ordnung ^a |
|---|---|---|
| Glioblastom WHO Grad IV | Tumolvolumen ^b + Perifokalödem + 2 cm Sicherheitssaum ^c | Tumolvolumen ^b + 2 cm Sicherheitssaum ^c |
| anaplastisches Astrozytom WHO Grad III | | |
| anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III | | |
| diffuses Astrozytom WHO Grad II | Tumolvolumen ^b + 2 cm Sicherheitssaum ^c | Tumolvolumen ^b + 1 cm Sicherheitssaum ^c |

Tab. 3 Zielvolumendefinition verschiedener Tumorentitäten

^a Das CTV I. Ordnung entspricht dem Volumen der Boostbestrahlung

^b Gemeint ist an dieser Stelle das präoperative Tumolvolumen, wie es in MRT oder CT zur Darstellung kam

^c Unter Berücksichtigung anatomischer Grenzen

Die Bestrahlungsplanung erfolgte mit den Systemen Helax TMS und Oncentra Masterplan. Bei der Bestrahlungsplanung spielten zwei Parameter eine wichtige Rolle: die Tumor Control Probability (TCP) und die Normal Tissue Complication Probability (NTCP). Das Ziel des Planungsvorgangs war es, die TCP bei möglichst geringer NTCP zu maximieren.

Deshalb wurde im Rahmen der Bestrahlungsplanung besondere Rücksicht auf strahlensensible Strukturen wie Tränendrüse, Linse, Retina, Nervus opticus, Chiasma opticum, Hippocampus und Hirnstamm genommen (Abb. 6).

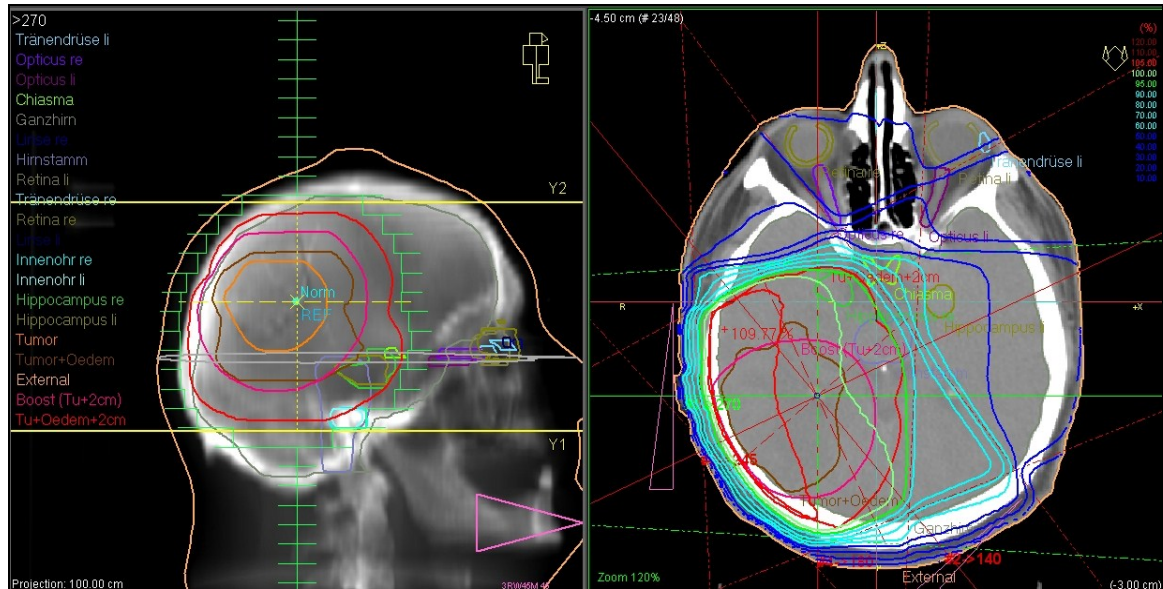


Abb. 6 Bestrahlungsplanung eines rechtshemisphäriellen Glioblastoms WHO Grad IV.
Rot: CTV II. Ordnung, pink: CTV I. Ordnung (Arbeitsbereich Medizinische Physik,
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock AöR)

Die Therapie intrakranieller gliomatöser Tumoren in Rostock erfolgte zwischen 1998 und 2006 an den Linearbeschleunigern Siemens Mevatron KD 2 und MD 2 sowie am Telecobaltgerät Theratron 780 C der Firma Phillips. Die Bestrahlung am Theratron 780 C und Mevatron KD 2 wurde unter der Verwendung von Individualkollimatoren durchgeführt. Das Modell Mevatron MD 2, welches im März 2003 erstmalig im Einsatz war, verfügte bereits über ein Multileaf-Kollimatorsystem.

Individuell angefertigte Bestrahlungsmasken ermöglichten eine rigide und reproduzierbare Patientenlagerung (Abb. 7).

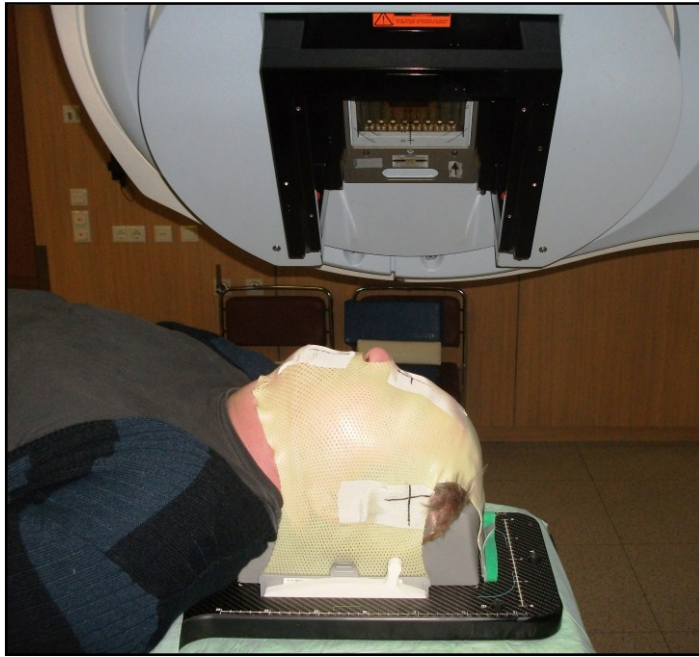


Abb. 7 Patient mit Bestrahlungsmaske am Linearbeschleuniger Oncor Impression Plus der Firma Siemens (Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock AöR, Foto: Martin Kunz)

3.3 Chemotherapie

Anhand von Chemotherapieprotokollen, Arztbriefen und durch Befragung niedergelassener Kollegen wurden Substanz, individuelle Dosierung, Applikationsform und -dauer sowie Nebenwirkungen erfasst.

Es wurde das Chemotherapieregime im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie und der Erhaltungskemotherapie analysiert und Patienten protokollspezifisch klassifiziert:

- simultane Radiochemotherapie
 - Temozolomid $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1-42 oral
 - Topotecan $0,6 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1-21 intravenös (i.v.)
 - Topotecan $0,5 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1-21 i.v.
 - Topotecan $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1-21 i.v.
 - Nimustin $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1 i.v. + Cytarabin $100 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1-3 i.v.
 - Nimustin $100 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1 i.v. + Teniposid $50 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1-3 i.v.
 - Nimustin $80 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1 i.v.

- Erhaltungstherapie
 - Temozolomid 150 mg/m²/d d1-5 oral, Wiederholung d28
 - Temozolomid 200 mg/m²/d d1-5 oral, Wiederholung d28
 - Topotecan 0,6 mg/m²/d d1-21 i.v.
 - Topotecan 0,5 mg/m²/d d1-21 i.v.
 - Topotecan 0,4 mg/m²/d d1-21 i.v.
 - Topotecan 1,25 mg/m²/d d1-5 i.v.
 - Nimustin 75 mg/m²/d d1 i.v. + Cytarabin 100 mg/m²/d d1-3 i.v.
 - Nimustin 100 mg/m²/d d1 i.v. + Teniposid 50 mg/m²/d d1-3 i.v.

Die Graduierung der Hämatotoxizität von Bestrahlung und Chemotherapie erfolgte anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 (Tab. 4).

| | Hämatotoxizität (nach CTCAE v3.0) ^a | | | |
|----------------------|--|---------------|---------------|--------|
| | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
| Hämoglobin (g/dl) | < 11,0 - 10,0 | < 10,0 - 8,0 | < 8,0 - 6,5 | < 6,5 |
| Leukozyten (Gpt/l) | < 4,0 - 3,0 | < 3,0 - 2,0 | < 2,0 - 1,0 | < 1,0 |
| Thrombozyten (Gpt/l) | < 100,0 - 75,0 | < 75,0 - 50,0 | < 50,0 - 25,0 | < 25,0 |

Tab. 4 Graduierung der Hämatotoxizität nach CTCAE v3.0 (National Cancer Institut 2006)

^a Adverse event Grad 5: Tod

Die Ergebnisse molekularpathologischer Analysen zum Methylierungsstatus des MGMT-Gen-Promotors oder LOH 1p/19q wurden im untersuchten Kollektiv nicht erfasst.

3.4 Datenerhebung und Statistik

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Analyse eines unselektionierten Patientenkollektivs dar, welches zwischen dem 01.01.1998 und 31.12.2006 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Rostocker Universitätsklinikums behandelt wurde.

Durch Sichtung von Operationsberichten, Bestrahlungs- und Chemotherapieprotokollen, radiologischen und laborchemischen Befunden wurden individuelle Therapieprofile erstellt (A-7 Datenerhebungsbogen).

Konnte anhand dieser Medien beziehungsweise des Klinischen Krebsregisters Rostock kein vollständiges Patientenprofil erstellt werden, wurde ein Fragebogen (A-8 Fragebogen zum Follow-up) auf dem Postweg an betreuenden Onkologen, Neurologen und Hausärzte versandt. Diese waren neben der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock an der ambulanten Therapie und Nachsorge beteiligt.

Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte mit SPSS 15.0 für Windows. Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurden anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen ermittelt, in denen die Berechnung der statistischen Signifikanz mit dem Logrank Test erfolgte. Das statistische Signifikanzniveau α lag bei 5% ($\alpha=0,05$).

Durch das Regressionsmodell nach Cox wurde eine multivariate Faktorenanalyse, mit Berechnung einer adjustierten Hazard Ratio (HR), möglich. Dazu wurden Parameter zunächst einer Signifikanzprüfung in der univariaten Cox-Regressions-Analyse unterzogen. Auf Grund der relativ hohen Anzahl von Parametern, möglicher Wechselwirkungen untereinander und einer möglichen Ungleichverteilung von Fällen in den Gruppen war die Verwendung eines Signifikanzniveaus von 10% ($\alpha=0,1$) gerechtfertigt. Das Signifikanzniveau in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse betrug 5% ($\alpha=0,05$).

In diesem Zusammenhang wurde eine $HR < 1$ als Überlebensvorteil interpretiert. Werte > 1 stellten hingegen ein erhöhtes Sterberisiko dar. Bei einer HR von 1 wurde von einer Gleichwertigkeit der verglichenen Parameter ausgegangen.

Das Gesamtüberleben wurde folgendermaßen definiert: Zeitraum zwischen bildmorphologischer Diagnosestellung und dem Versterben des Patienten.

Fälle, mit unvollständigem Follow-up, einem nicht tumorbedingten Versterben des Patienten oder einem Überleben über den 22.10.2009 hinaus, wurden zensiert.

Als progressionfreies Überleben (progression-free survival, PFS) galt der Zeitraum zwischen Operation beziehungsweise Bestrahlung, wenn nicht operiert wurde, und dem Auftreten eines Rezidivs. Bei der Analyse des PFS wurden ausschließlich Fälle berücksichtigt, in denen mindestens zu einem Zeitpunkt der Behandlung ein dokumentierter Stillstand oder eine Remission der Tumorerkrankung nachweisbar war. Alle Patienten, bei denen unter der Therapie ein Tumorprogress zu verzeichnen war, wurden an dieser Stelle von der Betrachtung ausgeschlossen, weil in dieser Gruppe per definitionem kein progressionsfreier Überlebenszeitraum nachweisbar war. Patienten mit unvollständigem Follow-up wurden zensiert. Der Beobachtungszeitraum für das PFS endete ebenfalls am 22.10.2009.

Bei der Analyse der Remissionsdauer wurde ein Kollektiv untersucht, in dessen Behandlungsunterlagen explizit von einem Rezidiv oder Progress der Erkrankung die Rede war. Denn bereits Sauer (2003) beschrieb, dass eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens nicht zwangsläufig auf ein Rezidiv zurückzuführen sei. Patienten, ohne vollständiges Follow-up oder nachgewiesenen Stillstand beziehungsweise Remission der Erkrankung wurden an dieser Stelle ebenfalls von der Betrachtung ausgeschlossen. Die hier beschriebene Remissionsdauer stellt demzufolge eine exakte, nicht schätzungsbasierte Analyse eines Subkollektivs dar und muss formal vom progression-free survival abgegrenzt werden.

Im Rahmen der Remissionsanalyse kamen folgende Definitionen zur Anwendung (Sauer, 2003): Als komplette Remission (complete remission, CR) galt das vollständige Verschwinden aller messbaren Tumorherde oder -symptome.

Eine partielle Remission (partial remission, PR) entsprach einer mehr als fünfzigprozentigen Verringerung der vor Behandlungsbeginn bestehenden Tumorherde oder tumorassoziierten Symptome.

Kam es zu einer Befundverbesserung um weniger als 25%, bezogen auf Tumorgröße beziehungsweise -symptome, galt die als stable disease (SD).

Von einem Krankheitsprogress (progressive disease, PD) wurde bei bildmorphologisch oder klinisch nachweisbarem Fortschreiten der Erkrankung gesprochen.

4 Ergebnisse

4.1 Fallzahlen

Ausgewertet wurden die Daten von 177 erwachsenen Patienten, die sich zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2006 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock einer Therapie wegen eines intrakraniellen Glioms unterzogen. In den Jahren 2002 und 2005 erfuhren jeweils 26 Patienten eine entsprechende Therapie. Die größten Fallzahlen ($n=16$) männlicher Patienten fanden sich 2004 und 2005. Die meisten Fälle weiblicher Patienten ($n=14$) stammen aus dem Jahr 1998 (Abb. 8).

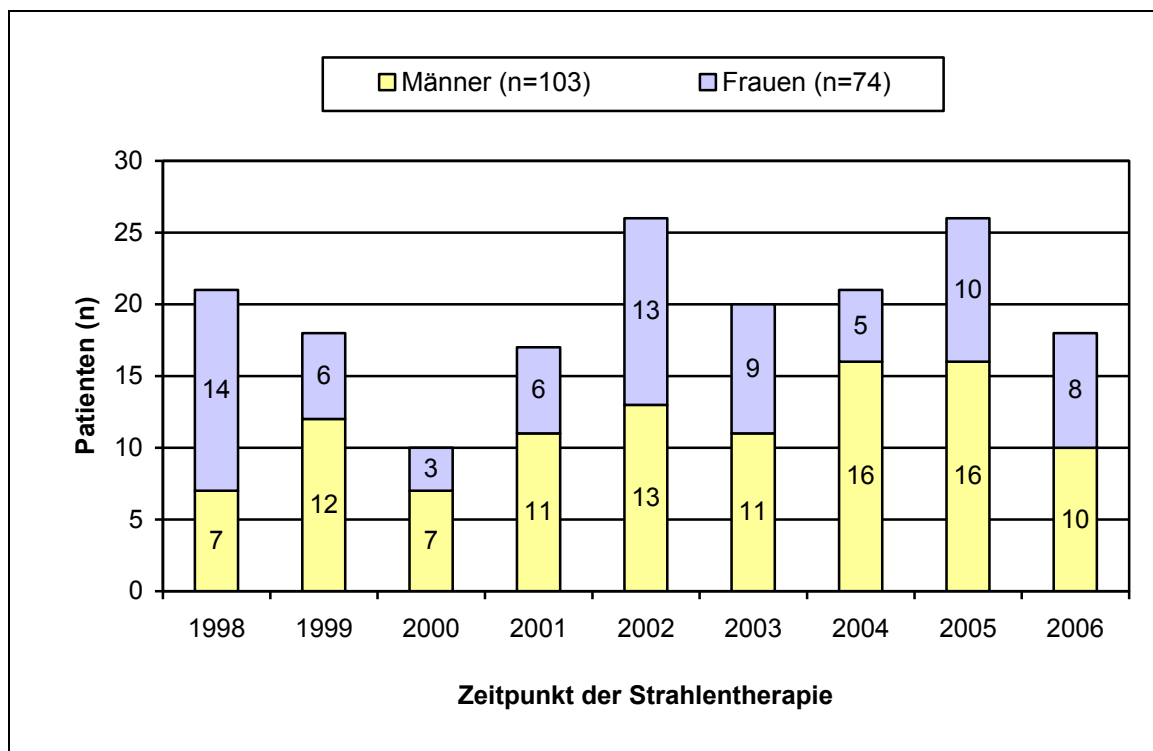


Abb. 8 Jährliche Anzahl ausgewerteter Fälle mit einem intrakraniellen Gliom

4.2 Tumorentitäten

Das Glioblastom WHO Grad IV war mit 134 Fällen (76%) der am häufigsten behandelte Tumor. 29 (16%) Patienten wurden wegen einem anaplastischen Astrozytom WHO Grad III und weitere 12 (7%) wegen einem diffusen Astrozytom WHO Grad II behandelt. Lediglich in zwei Fällen (1%) erfolgte die Therapie eines anaplastischen Oligodendroglioms WHO Grad III (Abb. 9).

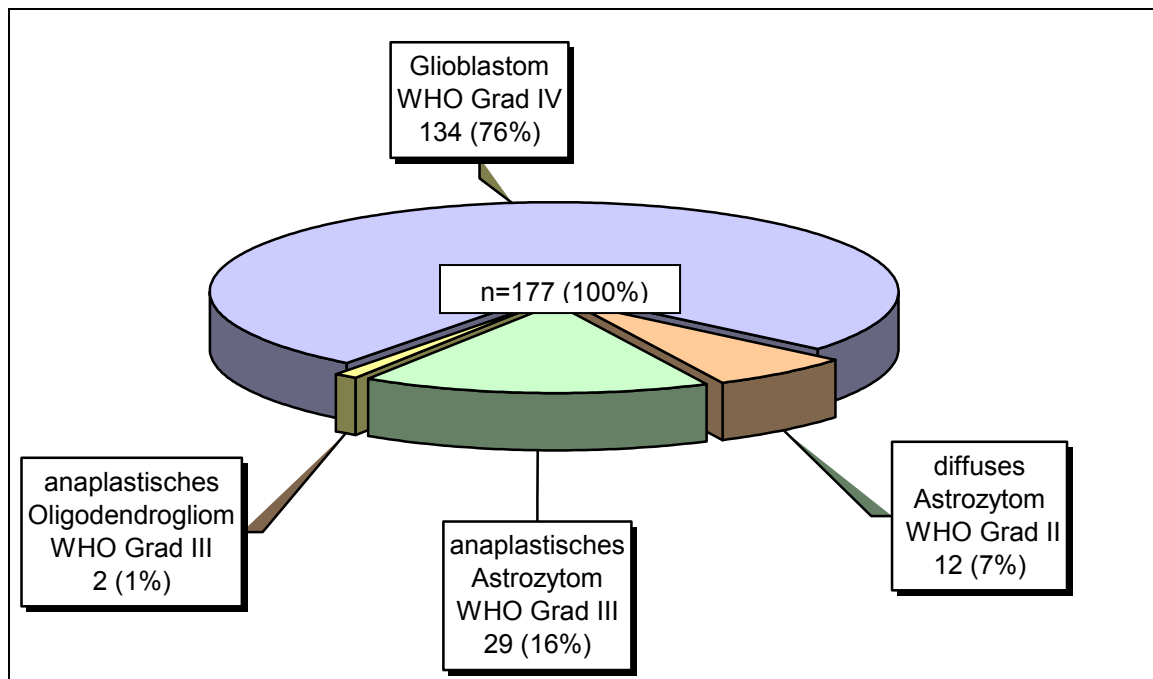


Abb. 9 Häufigkeit einzelner Tumorentitäten

4.3 Geschlechtsverteilung

Das betrachtete Kollektiv bestand aus 103 (58%) Männern und 74 (42%) Frauen. Unter den Glioblastompatienten waren 75 (56%) männliche und 59 (44%) weibliche Individuen. Rund drei Viertel (n=22) aller Patienten mit einem anaplastischem Astrozytom WHO Grad III waren Männer. Alle, hinsichtlich eines anaplastischen Oligodendroglioms WHO Grad III behandelten Patienten, waren weiblich (Tab. 5).

| Geschlecht | diffuses Astrozytom WHO Grad II | anapl. Astrozytom WHO Grad III | anapl. Oligodendrogliom WHO Grad III | Glioblastom WHO Grad IV | gesamt |
|------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------|
| Frauen | 6 (50%) | 7 (24%) | 2 (100%) | 59 (44%) | 74 (42%) |
| Männer | 6 (50%) | 22 (76%) | - | 75 (56%) | 103 (58%) |
| gesamt | 12 (100%) | 29 (100%) | 2 (100%) | 134 (100%) | 177 (100%) |

Tab. 5 Geschlechtsverteilung der betrachteten intrakraniellen Gliome

4.4 Tumorlokalisation

4.4.1 Seitenverteilung

83 (47%) Gliome fanden sich in der linken Hirnhälfte, 78 (44%) lagen rechtshemisphäriell. In 16 (9%) Fällen wurde in der Bildgebung ein beidseitiges Tumorwachstum beschrieben. Von den 134 Glioblastomen WHO Grad IV lagen 66 (49%) in der rechten Hemisphäre. Zwei Drittel (n=19) der anaplastischen Astrozytome WHO Grad III fanden sich linksseitig (Tab. 6).

| Hirnseite | diffuses Astrozytom WHO Grad II | anapl. Astrozytom WHO Grad III | anapl. Oligodendrogliom WHO Grad III | Glioblastom WHO Grad IV | gesamt |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------|
| links | 6 (50%) | 19 (66%) | - | 58 (43%) | 83 (47%) |
| rechts | 3 (25%) | 8 (28%) | 1 (50%) | 66 (49%) | 78 (44%) |
| beidseits | 3 (25%) | 2 (7%) | 1 (50%) | 10 (8%) | 16 (9%) |
| gesamt | 12 (100%) | 29 (100%) | 2 (100%) | 134 (100%) | 177 (100%) |

Tab. 6 Seitenverteilung der betrachteten intrakraniellen Gliome

4.4.2 Intrazerebrale Lokalisation

Im Gesamtkollektiv fanden sich 174 (98%) supratentoriell und drei (2%) infratentoriell gelegene Gliomen.

57 (32%) Neoplasien lagen im Temporallappen, weitere 29 (16%) im Frontallappen. Von einem multifokalen Wachstum, in mindestens drei Hirnbereichen, wurde in insgesamt neun (5%) Fällen gesprochen. 48 (36%) Glioblastome WHO Grad IV waren im Lobus temporalis lokalisiert. Je ein anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III wurde im Frontalbeziehungsweise Temporallappen nachgewiesen.

Es fanden sich je fünf (17%) anaplastische Astrozytome WHO Grad III in frontalen, temporalen beziehungsweise frontotemporalen Hirnarealen. Ein Viertel (n=3) der diffusen Astrozytome WHO Grad II wuchs im Temporallappen (Tab. 7).

| Intrazerebrale Lokalisation | diffuses Astrozytom WHO Grad II | anapl. Astrozytom WHO Grad III | anapl. Oligodendrogliom WHO Grad III | Glioblastom WHO Grad IV | gesamt |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------|
| frontal | 2 (17%) | 5 (17%) | 1 (50%) | 22 (16%) | 30 (17%) |
| temporal | 3 (25%) | 5 (17%) | 1 (50%) | 48 (36%) | 57 (32%) |
| parietal | 1 (8%) | 4 (14%) | - | 9 (7%) | 14 (8%) |
| occipital | - | - | - | 3 (2%) | 3 (2%) |
| frontotemporal | 1 (8%) | 5 (17%) | - | 15 (11%) | 21 (12%) |
| parietooccipital | - | 2 (7%) | - | 6 (5%) | 8 (5%) |
| temporoparietal | 1 (8%) | 3 (10%) | - | 10 (8%) | 14 (8%) |
| frontoparietal | 2 (17%) | 3 (10%) | - | 13 (10%) | 18 (10%) |
| multifokal | 1 (8%) | 1 (3%) | - | 7 (5%) | 9 (5%) |
| infratentoriell | 1 (8%) | 1 (3%) | - | 1 (1%) | 3 (2%) |
| gesamt | 12 (100%) | 29 (100%) | 2 (100%) | 134 (100%) | 177 (100%) |

Tab. 7 Intrazerebrale Lokalisation der betrachteten intrakraniellen Gliome

4.5 Karnofsky performance status

Bei Beginn der Radio(chemo)therapie wiesen 21 (12%) Patienten einen KPS von 100% auf. In 54 (31%) Fällen wurde ein KPS von 90% registriert. Der niedrigste dokumentierte KPS eines Patienten betrug 40% (Abb. 10). Der mittlere KPS aller Patienten lag bei 81% (95% CI 79,5-83,2%). Die Männer wiesen im Durchschnitt einen KPS von 83% (95% CI 80,1-85,2%) auf. Der mittlere KPS im weiblichen Subkollektiv betrug 80% (95% CI 77-82,2%).

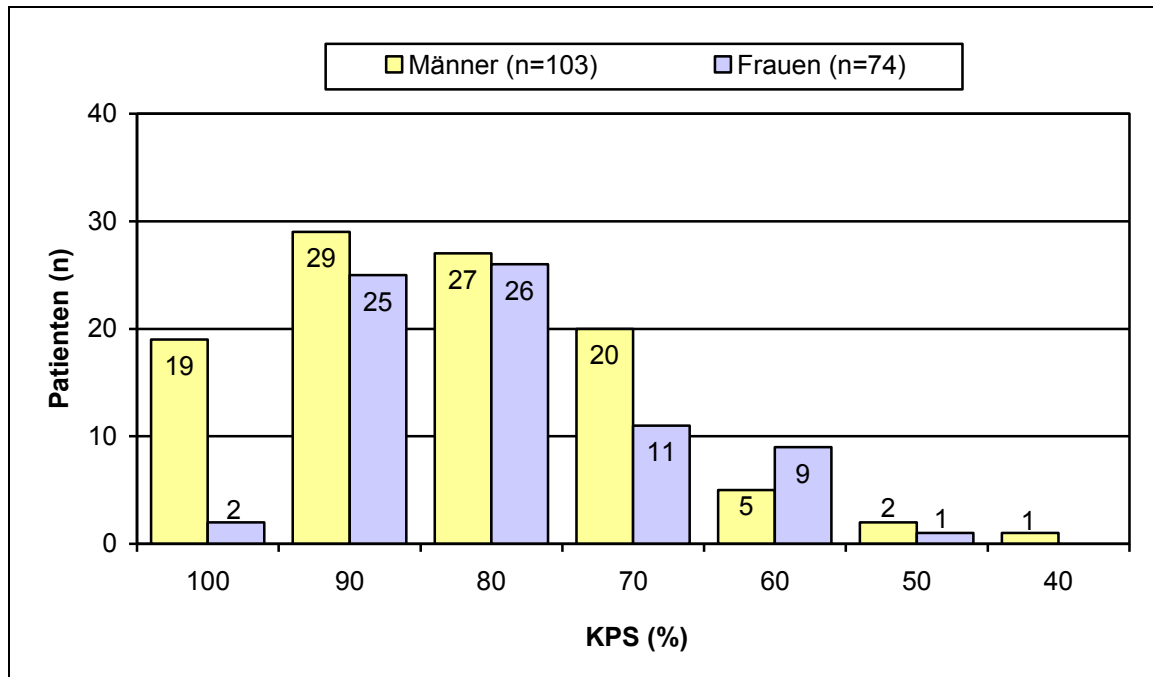


Abb. 10 Allgemeinzustand (Karnofsky performance status) der Patienten bei Beginn der Radio(chemo)therapie

4.6 Altersstruktur

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Glioms lag bei 59 Jahren (95% CI 57,1-61 Jahre). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 22 Jahre und wurde wegen einem diffusen Astrozytom WHO Grad II behandelt. Beim ältesten Patienten des Kollektivs (83 Jahre) fand sich ein Glioblastom WHO Grad IV (Tab. 8).

Für das mittlere Alter bei Diagnosestellung ließ sich ein deutlicher entitätsabhängiger Unterschied nachweisen. So lag das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung eines diffusen Astrozytoms WHO Grad II bei 43,3 Jahren (95% CI 35,2-51,5 Jahre), das eines Glioblastoms WHO Grad IV bei 61,1 Jahren (95% CI 59,1-63 Jahre).

| Tumorentität | Alter bei Erstdiagnose (Jahre) | | | | |
|---|--------------------------------|---------|------------|--------|-------------------------|
| | Minimum | Maximum | Mittelwert | Median | 95% CI des Mittelwertes |
| diffuses Astrozytom WHO Grad II (n=12) | 22 | 72 | 43,3 | 41 | 35,2 - 51,5 |
| anapl. Astrozytom WHO Grad III (n=29) | 25 | 78 | 55,7 | 60 | 49,6 - 61,9 |
| anapl. Oligodendrogliom WHO Grad III (n=2) | 59 | 72 | 65,5 | 65,5 | - ^a |
| Glioblastom WHO Grad IV (n=134) | 24 | 83 | 61,1 | 62 | 59,1 - 63 |
| gesamt (n=177) | 22 | 83 | 59,0 | 61 | 57,1 - 61 |

Tab. 8 Alter bei Erstdiagnose eines intrakraniellen Glioms

^a Auf Grund der geringen Fallzahl wurde kein 95% CI berechnet

Bei der Analyse des Gesamtkollektivs zeigte sich, dass männliche Patienten im Mittel mit 57,9 Jahren (95% CI 55,2-60,7 Jahre) erkrankten, weibliche hingegen erst mit 60,6 Jahren (95% CI 57,9-63,3 Jahre).

Am deutlichsten stellte sich dieser geschlechtsabhängige Unterschied bei Patienten mit einem anaplastischen Astrozytom WHO Grad III dar. Das durchschnittliche Erkrankungsalter wies hier eine Differenz von knapp 10 Jahren (53,4 versus 63,1 Jahre) auf (Tab. 9).

| Tumorentität | Alter bei Erstdiagnose (Jahre) | | | | | |
|--|--------------------------------|----------------|-------------------------|------------|--------|-------------------------|
| | Männer | | | Frauen | | |
| | Mittelwert | Median | 95% CI des Mittelwertes | Mittelwert | Median | 95% CI des Mittelwertes |
| diffuses Astrozytom WHO Grad II (n=12) | 40,2 | 41 | 26,2 - 54,1 | 46,5 | 42 | 33,3 - 59,7 |
| anapl. Astrozytom WHO Grad III (n=29) | 53,4 | 56 | 46,1 - 60,7 | 63,1 | 63 | 50,8 - 75,5 |
| anapl. Oligodendrogliom WHO Grad III (n=2) | - ^a | - ^a | - ^a | 65,5 | 65,5 | - ^b |
| Glioblastom WHO Grad IV (n=134) | 60,7 | 63 | 57,9 - 63,4 | 61,5 | 61 | 58,8 - 64,3 |
| gesamt (n=177) | 57,9 | 60 | 55,2 - 60,7 | 60,6 | 61 | 57,9 - 63,3 |

Tab. 9 Alter bei Erstdiagnose eines intrakraniellen Glioms in Abhängigkeit vom Geschlecht

^a Alle Patienten mit einem anaplastischem Oligodendrogliom WHO Grad III waren weiblich

^b Auf Grund der geringen Fallzahl wurde kein 95% CI berechnet

Der Erkrankungsgipfel des diffusen Astrozytoms WHO Grad II lag im betrachteten Kollektiv zwischen 40 und 49 Jahren. In diese Kategorie ließen sich sieben der 12 (58%) Patienten einordnen (Abb. 11).

Ein anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III wurde im Alter von 59, ein weiteres mit 72 Jahren diagnostiziert.

43 (32%) Glioblastompatienten waren bei Diagnosestellung zwischen 60 und 69 Jahre alt. Jeweils 35 (26%) weitere Fälle fanden sich in den Kategorien 50-59 beziehungsweise 70-79 Jahre.

15 der 29 (52%) anaplastischen Astrozytome WHO Grad III wurden zwischen 60 und 79 Jahren erstdiagnostiziert (Abb. 12).

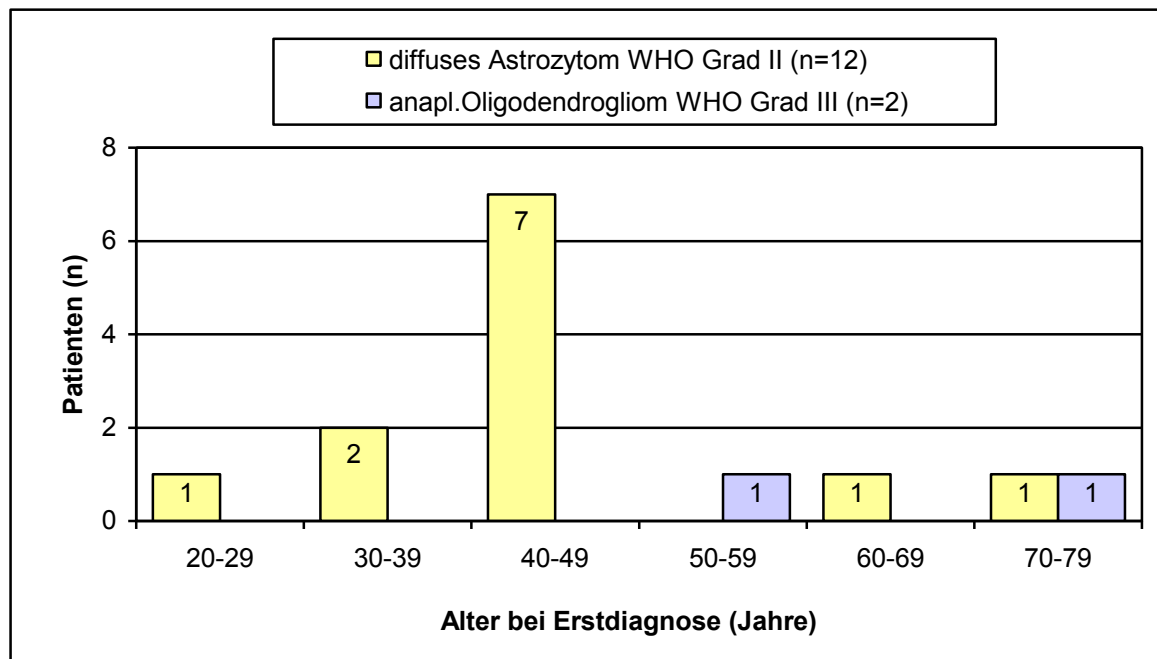


Abb. 11 Altersverteilung bei Erstdiagnose eines diffusen Astrozytoms WHO Grad II und anaplastischen Oligodendroglioms WHO Grad III

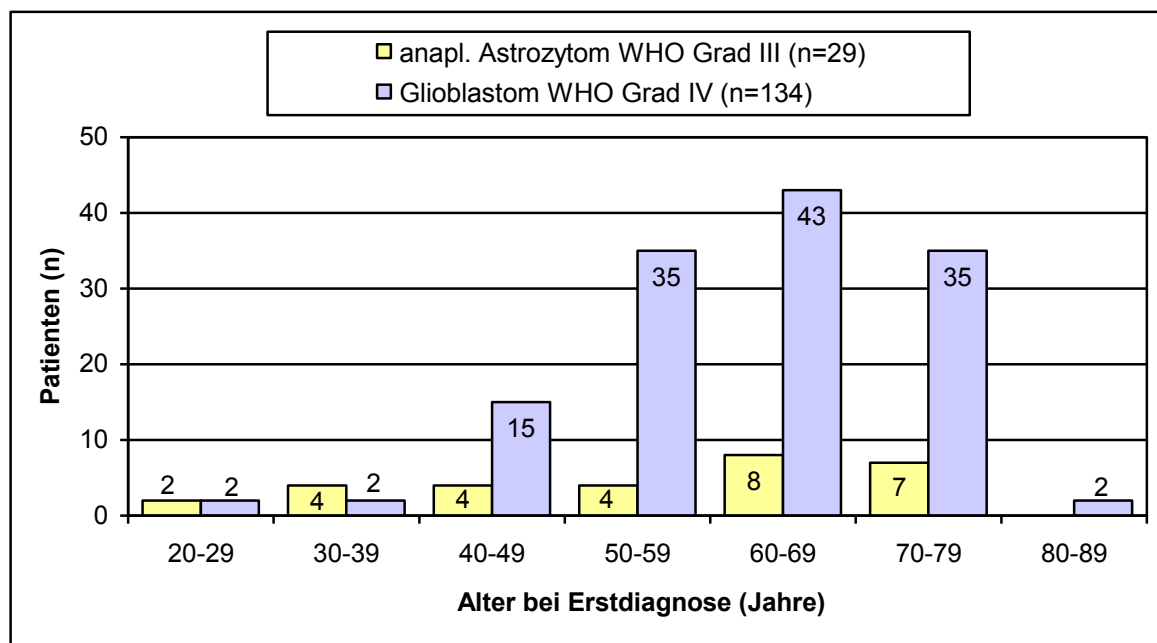


Abb. 12 Altersverteilung bei Erstdiagnose eines anaplastischen Astrozytoms WHO Grad III und Glioblastoms WHO Grad IV

4.7 Symptome

Das häufigste Symptom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war ein hirnorganisches Psychosyndrom, welches bei 81 (46%) Patienten beschrieben wurde. Bei weiteren 61 (35%) Patienten waren bereits Paresen nachweisbar (Tab. 10).

| Symptom | diffuses Astrozytom WHO Grad II (n=12/100%) | anapl. Astrozytom WHO Grad III (n=29/100%) | anapl. Oligo- dendrogliom WHO Grad III (n=2/100%) | Glioblastom WHO Grad IV (n=134/100%) | gesamt (n=177/ 100%) |
|--------------------------------------|--|---|--|--|----------------------------|
| Kopfschmerzen | 5 (42%) | 7 (24%) | - | 50 (37%) | 62 (35%) |
| Übelkeit und/ oder Erbrechen | - | 1 (3%) | 1 (50%) | 16 (12%) | 18 (10%) |
| Schwindel | - | 6 (21%) | 1 (50%) | 25 (19%) | 32 (18%) |
| Paresen | 3 (25%) | 6 (21%) | 1 (50%) | 51 (38%) | 61 (35%) |
| Hypästhesien | 1 (8%) | 2 (7%) | - | 16 (12%) | 19 (11%) |
| Koordinations- störungen | 2 (17%) | 3 (10%) | - | 32 (24%) | 37 (21%) |
| hirnorganisches Psychosyndrom | 2 (17%) | 18 (62%) | 1 (50%) | 60 (45%) | 81 (46%) |
| symptomatische Epilepsie | 7 (58%) | 16 (55%) | 1 (50%) | 48 (36%) | 72 (41%) |
| Gangstörungen | 3 (25%) | 3 (10%) | 1 (50%) | 35 (26%) | 42 (24%) |
| Sehstörungen | - | 6 (21%) | - | 20 (15%) | 26 (15%) |
| Facialisparese | 2 (17%) | 6 (21%) | - | 18 (13%) | 26 (15%) |
| Sprach- störungen | 3 (25%) | 9 (31%) | - | 47 (35%) | 59 (33%) |
| kognitive Leistungs- minderung | 2 (17%) | 7 (24%) | - | 37 (28%) | 46 (26%) |

Tab. 10 Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines intrakraniellen Glioms ^a

^a Eine mögliche Symptomenhäufung wurde berücksichtigt

4.8 Vorbehandelte Patienten

Fünf (3%) der 177 in dieser Arbeit betrachteten Patienten wurden bereits zu einem früheren Zeitpunkt wegen einem intrakraniellen gliomatösen Tumor behandelt. Diese Gruppe bestand aus vier Männern und einer Frau. Initial wurde bei all diesen Patienten ein diffuses Astrozytom WHO Grad II diagnostiziert.

Jeder dieser fünf Patienten unterzog sich einer Operation. Bei zwei der vier Männer wurde der Tumor teilreseziert. Bei den anderen zwei Patienten konnte die Neoplasie in toto entfernt werden. Bei der einzigen Patientin, mit Vordiagnose eines Glioms, wurde ebenfalls eine Totalresektion durchgeführt. Keiner dieser Patienten wurde direkt postoperativ nachbestrahlt. Die eine Patientin erhielt im Anschluss an die Operation sechs Kurse einer adjuvanten Chemotherapie nach dem PCV-Schema, welche in vollem Umfang appliziert wurde. Zwei der hier beschriebenen Patienten wurden im Folgenden wegen einem Rezidiv ihres diffusen Astrozytoms WHO Grad II bestrahlt, weitere zwei wurden wegen einem Glioblastom WHO Grad IV therapiert. Bei einem Patienten erfolgte die Strahlentherapie im Rahmen der Behandlung eines anaplastischen Astrozytoms WHO Grad III.

4.9 Operation

4.9.1 Resektionsstatus

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik wurde bei 148 (84%) Patienten ein kraniales MRT und bei 29 (16%) ein kraniales CT angefertigt.

Auf Grund eines als inoperabel eingeschätzten Tumors oder Komorbiditäten des Patienten wurde in fünf (3%) Fällen gänzlich auf eine Operation verzichtet.

Bei 62 (35%) Patienten erfolgte eine Tumorbiopsie, bei weiteren 76 (43%) wurde der Tumor operativ angegangen, konnte aber nicht vollständig entfernt werden.

Lediglich in 34 (19%) Fällen gelang es, die Neoplasie vollständig zu exstirpieren (Abb. 13).

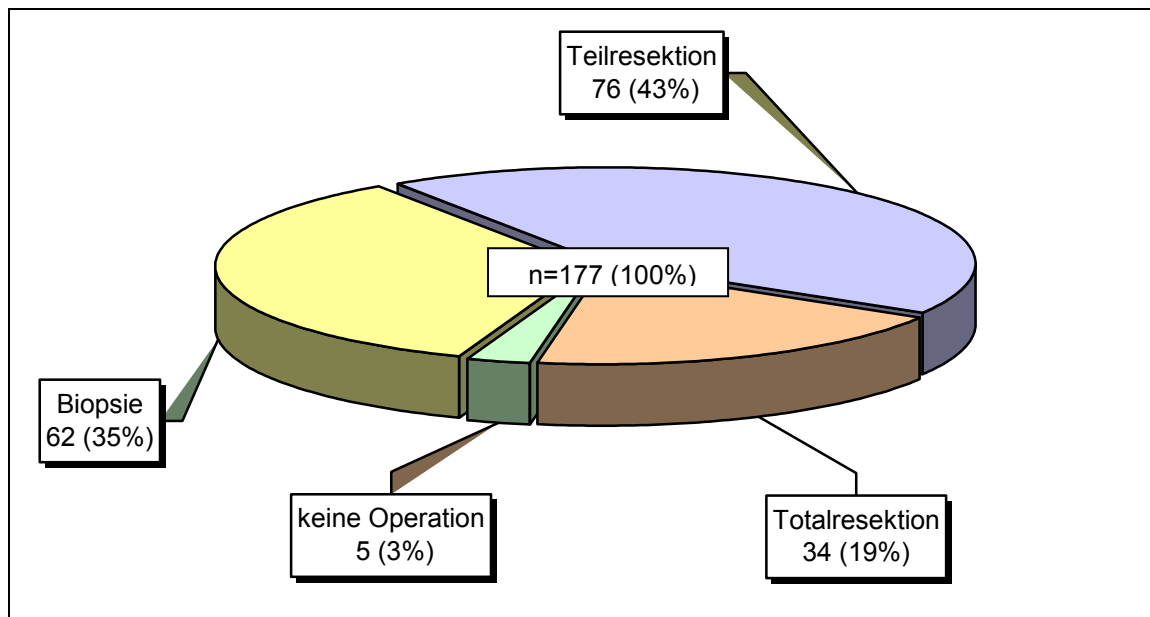


Abb. 13 Resektionsstatus im Gesamtkollektiv

4.9.2 Entitätsspezifischer Resektionsstatus

Bei 60 (45%) Glioblastompatienten wurde der Tumor teilreseziert. Eine Totalsektion dieser Tumoren gelang in 30 (22%) Fällen. Bei 14 der 29 (48%) anaplastischen Astrozytome WHO Grad III erfolgte eine Biopsie (Abb. 14).

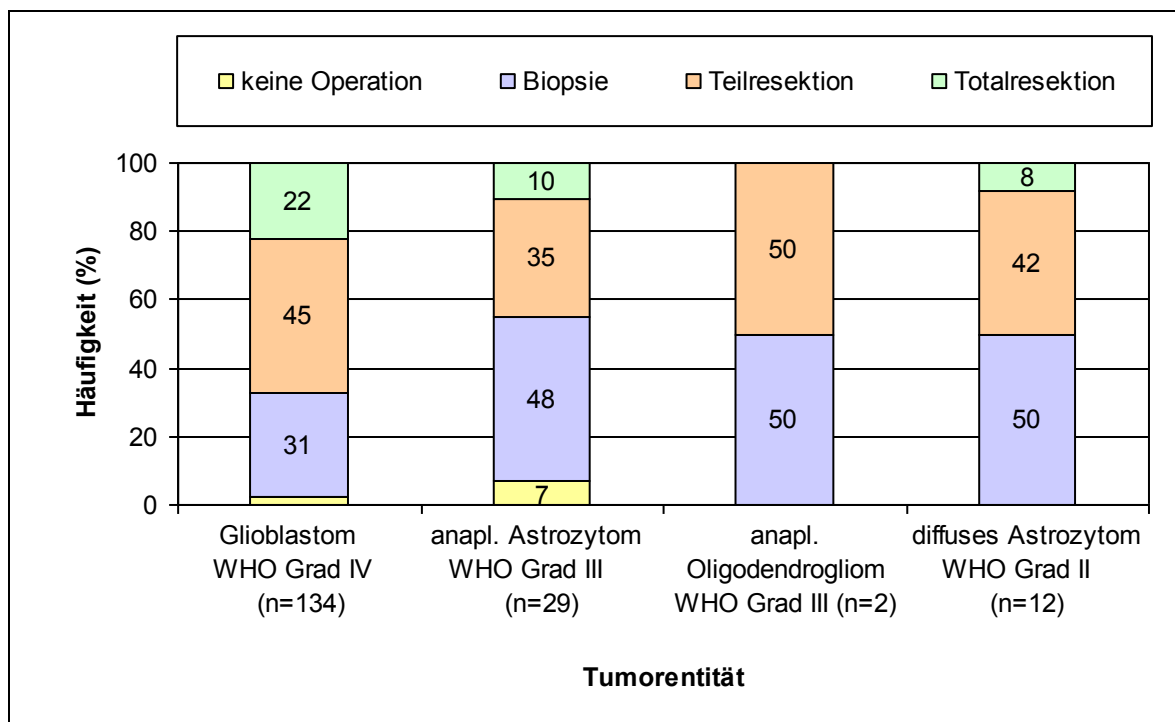


Abb. 14 Resektionsstatus in Abhängigkeit von der Tumorentität

4.9.3 Zeitraum zwischen Operation und Bestrahlung

Der mittlere Abstand zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn betrug im Gesamtkollektiv 35,9 Tage (95% CI 31,9-39,8 Tage). Glioblastompatienten wurden am schnellsten postoperativ einer Bestrahlung zugeführt (Mittelwert 31,6 Tage, 95% CI 28,8-34,4 Tage). Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom WHO Grad III wurden im Durchschnitt erst nach 118,5 Tagen (Mittelwert 118,5 Tage) bestrahlt (Tab. 11).

| Tumorentität | Zeitraum zwischen Operation und Bestrahlung (Tage) | | | | |
|--|--|---------|------------|--------|-------------------------|
| | Minimum | Maximum | Mittelwert | Median | 95% CI des Mittelwertes |
| diffuses Astrozytom WHO Grad II (n=7) ^a | 15 | 124 | 64,3 | 47 | 25,1 - 103,5 |
| anapl. Astrozytom WHO Grad III (n=27) ^b | 13 | 180 | 43,3 | 31 | 28 - 58,6 |
| anapl. Oligodendrogliom WHO Grad III (n=2) | 68 | 169 | 118,5 | 118,5 | - ^c |
| Glioblastom WHO Grad IV (n=131) ^b | 6 | 104 | 31,6 | 29 | 28,8 - 34,4 |
| gesamt (n=167) ^b | 6 | 180 | 35,9 | 30 | 31,9 - 39,8 |

Tab. 11 Zeitraum zwischen Operation und Bestrahlung eines intrakraniellen Glioms

- ^a Fünf Patienten mit diffusem Astrozytom WHO Grad II wurden nicht berücksichtigt, weil diese Patienten nicht direkt postoperativ bestrahlt wurden, sondern erst im Fall eines Rezidivs
- ^b Die Differenz zur Gesamtzahl der jeweils behandelten Patienten einer Tumorentität beziehungsweise aller Patienten ergab sich hier aus dem Nichtbetrachten der Patienten, die nicht operiert wurden beziehungsweise auf Grund der genannten Bedingungen aus der Gruppe der diffusen Astrozytome WHO Grad II nicht berücksichtigt wurden
- ^c Auf Grund der geringen Fallzahl wurde kein 95% CI berechnet

4.10 Bestrahlung

4.10.1 Bestrahlungsregime

In 87 (49%) Fällen erfolgte die Bestrahlung, einschließlich Boost, nach einem hyperfraktioniert-akzelerierten Schema, in dem Einzeldosen von 1,75 Gy appliziert wurden.

Eine vollständige, konventionell fraktionierte Radiotherapie mit Einzeldosen von 1,8 beziehungsweise 2,0 Gy wurde bei 15 (9%) beziehungsweise 52 (29%) Patienten durchgeführt (Abb.15).

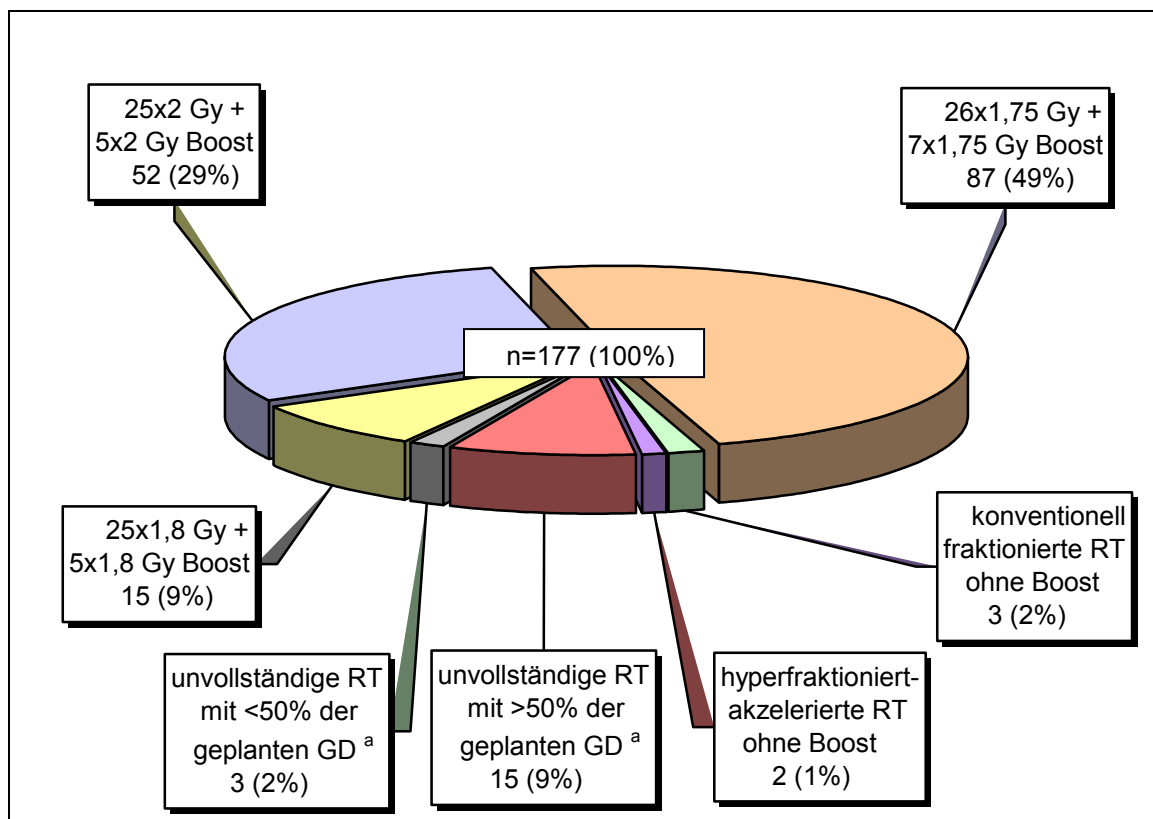


Abb. 15 Bestrahlungsregime im Gesamtkollektiv

^a GD: Gesamtdosis

4.10.2 Entitätsspezifische Bestrahlungsregime

Ein konventionell fraktioniertes Bestrahlungsregime kam vor allem bei der Behandlung von Grad II Tumoren zur Anwendung. Insgesamt wurden 11 der 12 (92%) Patienten mit einem diffusen Astrozytom WHO Grad II konventionell fraktioniert bestrahlt.

Im Glioblastomkollektiv wurde ein Anteil von lediglich 33% (n=44) nach diesem Schema behandelt.

Bei Patienten, mit der Diagnose eines anaplastischen Oligodendroglioms WHO Grad III (n=2), kam in jeweils einem Fall ein hyperfraktioniert-akzeleriertes beziehungsweise konventionell fraktioniertes Regime zur Anwendung (Abb. 16).

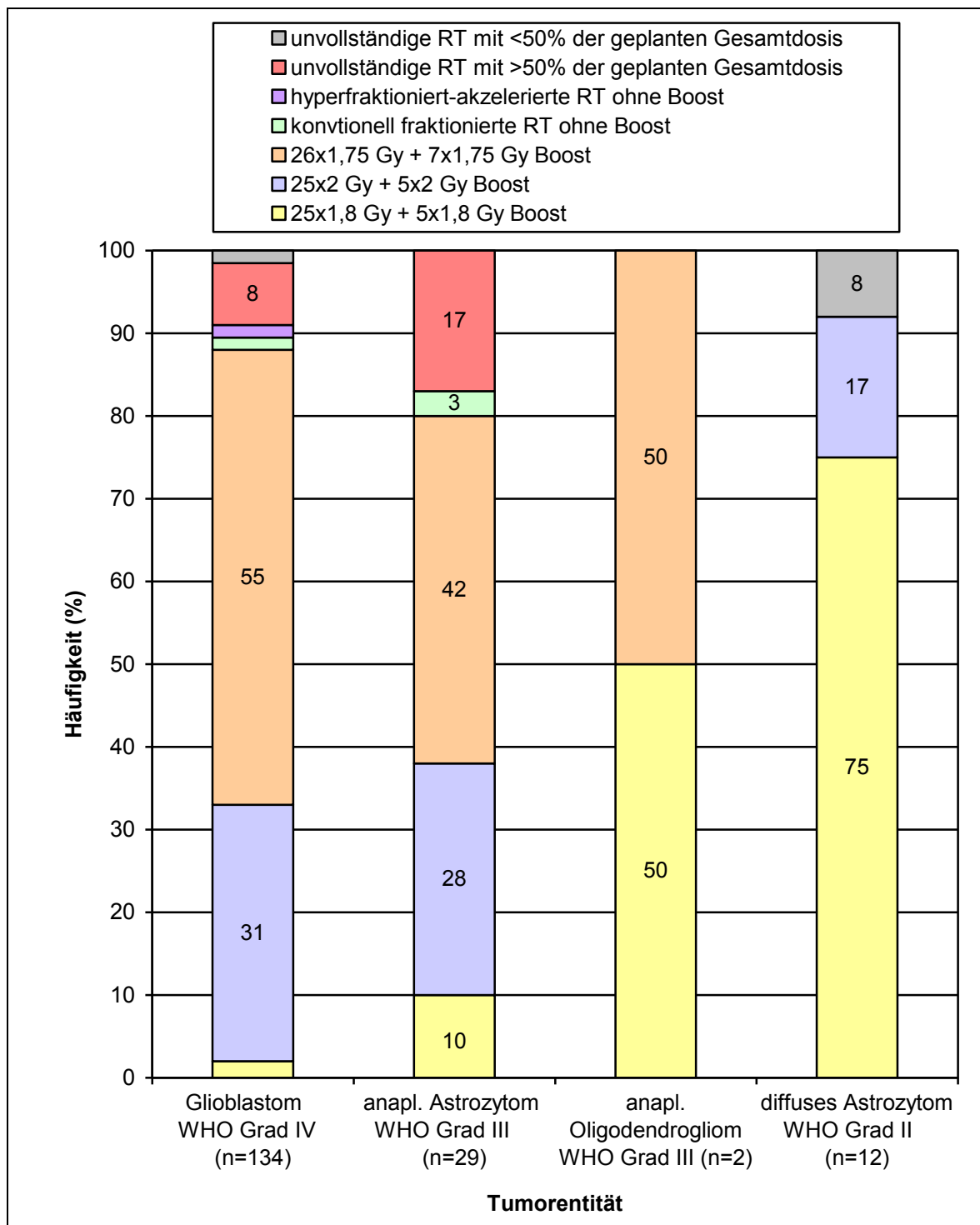


Abb. 16 Bestrahlungsregime in Abhängigkeit von der Tumorentität

4.10.3 Boostbestrahlung

Das durchschnittliche Boostvolumen bei den diffusen Astrozytomen WHO Grad II betrug 179 cm^3 (95% CI $107\text{-}252 \text{ cm}^3$).

Bei den anaplastischen Oligodendrogliomen WHO Grad III lag das mittlere Boostvolumen bei 200 cm^3 (95% CI $86\text{-}314 \text{ cm}^3$), bei den anaplastischen Astrozytomen WHO Grad III bei 227 cm^3 (95% CI $192\text{-}262 \text{ cm}^3$).

Im Glioblastomkollektiv lag das CTV I. Ordnung im Mittel bei von 235 cm^3 (95% CI $215\text{-}255 \text{ cm}^3$).

4.11 Chemotherapie

4.11.1 Simultane Radiochemotherapie

Bei 118 der 177 (67%) Patienten wurde eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt.

Das am häufigsten angewandte Chemotherapeutikum war Topotecan, welches bei 52 (44%) aller radiochemotherapierten Patienten zum Einsatz kam.

In 39 (33%) Fällen wurde Temozolomid in einer Dosierung von $75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ über sechs Wochen verabreicht.

Weitere 20 (17%) Patienten wurden im Rahmen eines simultanen Ansatzes mit einer Kombination aus Nimustin und Cytarabin behandelt.

Ein Schema, bestehend aus Bestrahlung und Nimustin plus Teniposid beziehungsweise Nimustin mono, kam bei vier (3%) beziehungsweise drei (3%) Patienten zur Anwendung (Abb. 17).

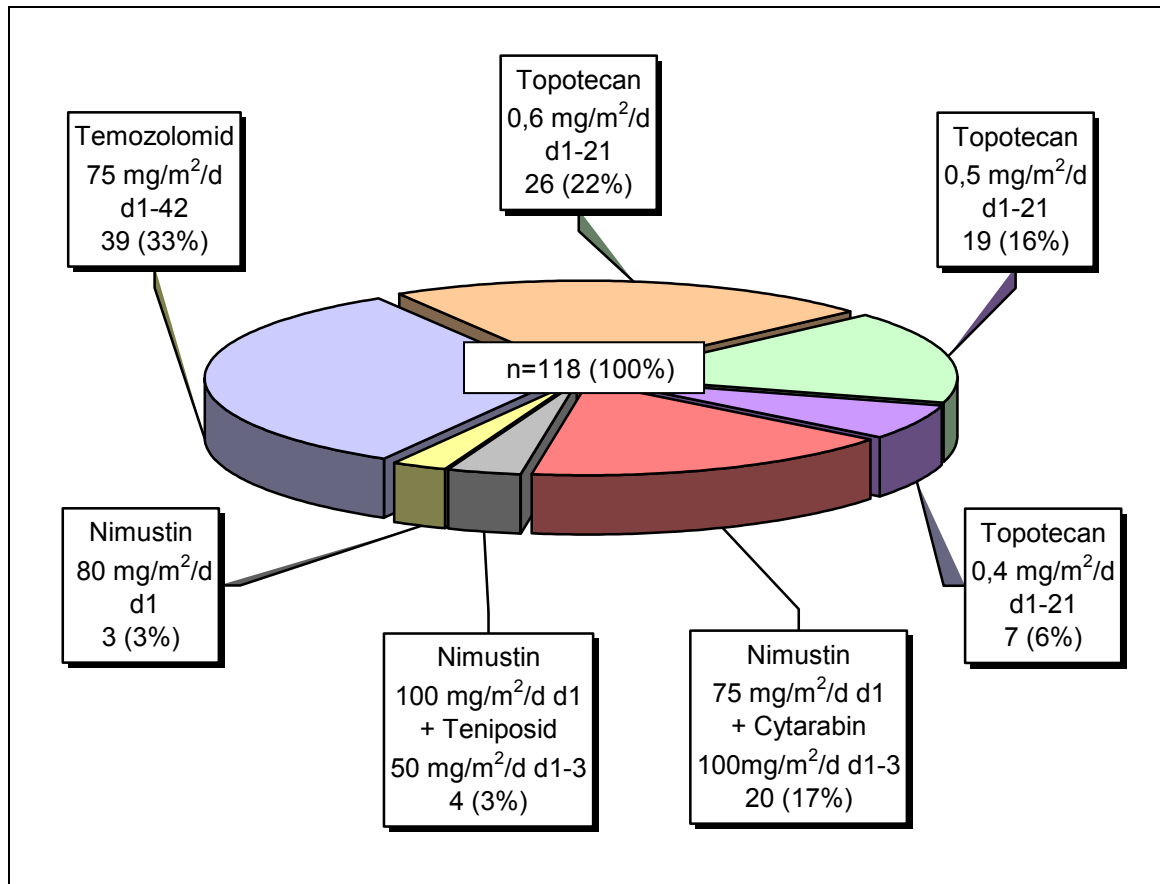


Abb. 17 Chemotherapieregime im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie

4.11.2 Erhaltungskemotherapie

Bei 88 der 177 (50%) Patienten schloss sich an die simultane Radiochemotherapie eine Erhaltungskemotherapie an.

Bei 41 (46%) Patienten wurde Topotecan im Rahmen der Erhaltungskemotherapie genutzt.

Eine Temozolomiderhaltungskemotherapie erhielten 27 (31%) Patienten. Eine Kombination aus Nimustin plus Cytarabin beziehungsweise Nimustin plus Teniposid wurden in 12 (14%) beziehungsweise acht (9%) Fällen verabreicht (Abb. 18).

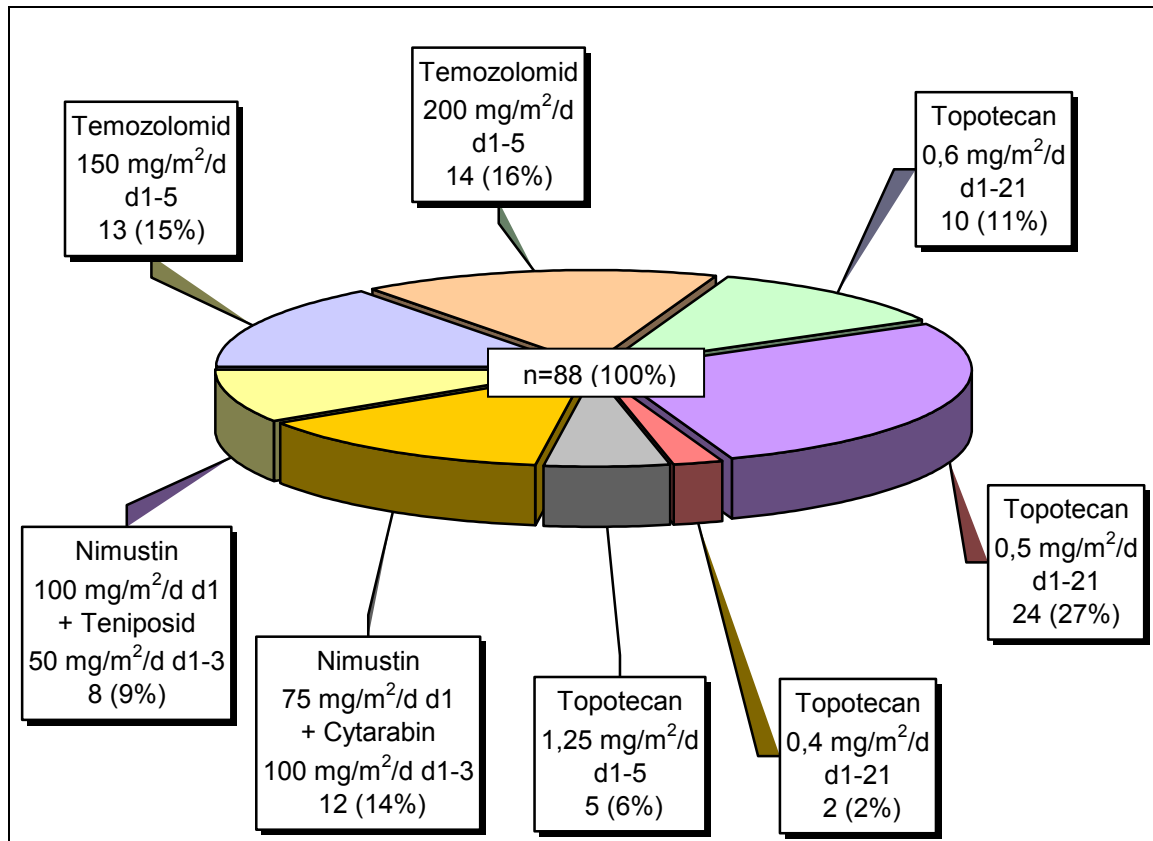


Abb. 18 Chemotherapieregime im Rahmen einer Erhaltungstherapie

4.12 Adjuvante Maßnahmen

4.12.1 Hirndrucksenkende Therapie

Bei Beginn der Radio(chemo)therapie wurde bei 143 (81%) der 177 Patienten eine hirndrucksenkende Therapie mit Dexamethason durchgeführt. Die mittlere Dosis lag bei 11,7 mg/d (95% CI 10,6-12,7 mg/d). Bei Bestrahlungsende erhielten lediglich noch 118 (67%) Patienten Dexamethason. In diesem Kollektiv betrug die mittlere Dosis 7,7 mg/d (95% CI 6,7-8,7 mg/d).

Bei Bestrahlungsbeginn wurde in 68 (38%) Fällen Mannitol verabreicht. Die mittlere Mannitoldosis in dieser Gruppe betrug 235 ml/d (95% CI 218-252 ml/d). Bei Abschluss der Bestrahlung erhielten lediglich noch 20 (11%) Patienten Mannitol (Abb. 19). In diesem Subkollektiv lag die mittlere Mannitoldosis bei 190 ml/d (95% CI 147-233 ml/d).

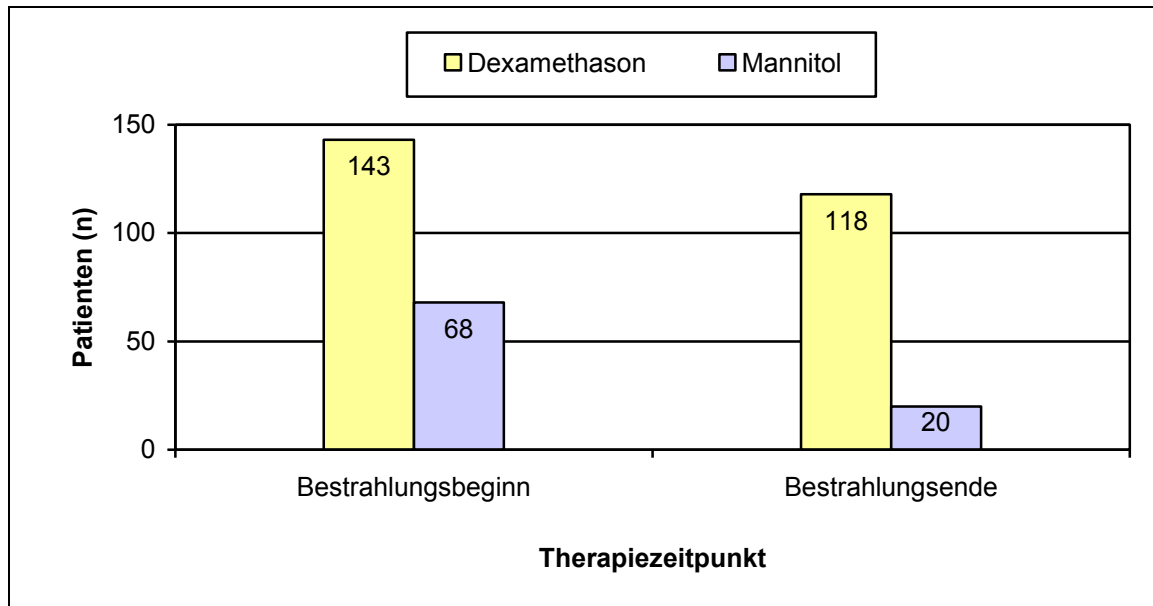


Abb. 19 Anwendung hirndrucksenkender Medikamente im Bestrahlungsverlauf

4.12.2 Antikonvulsive Therapie

An der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Rostocker Universitätsklinikums erhielten 92 (52%) der 177 Patienten eine antikonvulsive Therapie. Das am häufigsten applizierte Antikonvulsivum war Carbamazepin, welches bei 73 (41%) Patienten eingesetzt wurde. In je vier (2%) Fällen erhielten Patienten Levetiracetam oder Valproinsäure. Bei fünf (3%) beziehungsweise sechs (3%) Patienten wurde Phenytoin beziehungsweise Topiramat verabreicht.

4.12.3 Therapie bei Veränderungen des Blutbildes

Auf Grund einer höhergradigen Anämie wurden bei 35 (20%) Patienten Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Im Mittel bekamen diese Patienten 3,6 Erythrozytenkonzentrate (95% CI 2,6-4,6 Erythrozytenkonzentrate). In 13 (7%) Fällen erhielten Patienten Thrombozytenkonzentrate. Im Durchschnitt wurden 3 Thrombozytenkonzentrate gegeben.

Bei 26 (15%) Patienten wurde versucht einer therapieinduzierten Leukopenie durch die Gabe von Filgrastim (Neupogen®), einem rekombinanten Methionin-Humangranulozyten-koloniestimulierenden Faktor (r-metHuG-CSF), entgegenzuwirken.

4.13 Therapienebenwirkungen

4.13.1 Somatische Nebenwirkungen der Bestrahlung

Bei 81 (46%) Patienten fand sich eine strahlenbedingte Alopezie der Kopfhaut, bei weiteren 70 (40%) ein Erythem im Bestrahlungsfeld. Eine radiogene Hirndrucksteigerung wurde in 53 (30%) Fällen beschrieben (Tab. 12).

| Nebenwirkung | Bestrahlung (n=177/100%) |
|-----------------------------|--------------------------|
| Alopezie | 81 (46%) |
| Erythem im Bestrahlungsfeld | 70 (40%) |
| Steigerung des Hirndrucks | 53 (30%) |
| Müdigkeit | 16 (9%) |

Tab. 12 Somatische Nebenwirkungen der Bestrahlung

4.13.2 Somatische Nebenwirkungen der Chemotherapie

Chemotherapieassoziierte Übelkeit wurde von 25 (21%) Patienten angegeben. In 13 (11%) Fällen beklagten Patienten einen körperlichen Erschöpfungszustand mit deutlich gesteigerter Müdigkeit. Unter Nimustin/Teniposid kam es bei einem (1%) Patienten zu einer dokumentierten Alopezie des Kopfhaares (Tab. 13).

| Nebenwirkung | Chemotherapie (n=118/100%) |
|--------------|----------------------------|
| Alopezie | 1 (1%) |
| Übelkeit | 25 (21%) |
| Erbrechen | 8 (7%) |
| Müdigkeit | 13 (11%) |

Tab. 13 Somatische Nebenwirkungen der Chemotherapie

4.13.3 Hämatotoxizität

Bei 60 (34%) Patienten kam es unter der Therapie zu einer Anämie. In 26 (15%) Fällen fand sich eine erstgradige Anämie nach CTCAE v3.0. Eine Anämie vierten Grades wurde bei zwei radiochemotherapierten Patienten beschrieben, was einem Anteil von knapp 2% aller simultan behandelten Individuen entsprach (Tab. 14).

| Therapiemodalität | Anämie (nach CTCAE v3.0) | | | |
|------------------------------------|--------------------------|----------|--------|--------|
| | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
| alleinige RT ^a (n=59) | 5 (9%) | 3 (5%) | 1 (2%) | - |
| simultane RCT ^b (n=118) | 21 (18%) | 20 (17%) | 8 (7%) | 2 (2%) |
| gesamt (n=177) | 26 (15%) | 23 (13%) | 9 (5%) | 2 (1%) |

Tab. 14 Häufigkeit einer therapiebedingten Anämie im Rahmen der Gliombehandlung

^a RT: Radiotherapie

^b RCT: Radiochemotherapie

Eine Leukopenie ließ sich bei 76 (43%) Patienten nachweisen. Eine drittgradige Leukopenie fand sich unter alleiniger Bestrahlung in nur einem (2%) Fall. Unter simultaner Radiochemotherapie fand sich bei 20 (17%) behandelten Individuen eine Leukopenie dritten Grades nach CTCAE v3.0 (Tab. 15).

| Therapiemodalität | Leukopenie (nach CTCAE v3.0) | | | |
|-----------------------|------------------------------|----------|----------|---------|
| | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
| alleinige RT (n=59) | 4 (7%) | 3 (5%) | 1 (2%) | - |
| simultane RCT (n=118) | 20 (17%) | 17 (14%) | 20 (17%) | 11 (9%) |
| gesamt (n=177) | 24 (14%) | 20 (11%) | 21 (12%) | 11 (6%) |

Tab. 15 Häufigkeit einer therapiebedingten Leukopenie im Rahmen der Gliombehandlung

Bei 65 (37%) der 177 Patienten kam es zu einer therapieinduzierten Thrombopenie. Bezogen auf die Blutplättchen, war die Hämatotoxizität einer Radiochemotherapie höher, als die einer alleinigen Bestrahlung (Tab. 16).

| Therapiemodalität | Thrombopenie (nach CTCAE v3.0) | | | |
|-----------------------|--------------------------------|----------|----------|----------|
| | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
| alleinige RT (n=59) | 6 (10%) | 3 (5%) | 3 (5%) | - |
| simultane RCT (n=118) | 6 (5%) | 18 (15%) | 16 (14%) | 13 (11%) |
| gesamt (n=177) | 12 (7%) | 21 (12%) | 19 (11%) | 13 (7%) |

Tab. 16 Häufigkeit einer therapiebedingten Thrombopenie im Rahmen der Gliombehandlung

4.14 Gesamtüberleben

Patienten mit Glioblastom WHO Grad IV wiesen eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten (95% CI 9,5-12,5 Monate) auf. Es wurden 24 (18%) Fälle dieser Gruppe zensiert. Die 1-Jahres-Überlebensrate (1-JÜR) lag bei 43%. Die 2- (2-JÜR) beziehungsweise 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) betrug 17% beziehungsweise 8%.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO Grad III belief sich auf 19 Monate (95% CI 11,2-26,8 Monate). Aus diesem Kollektiv wurden neun (31%) Fälle zensiert. Die Überlebensrate für ein, zwei beziehungsweise fünf Jahre lag bei 61%, 41% beziehungsweise 27% (Abb. 20).

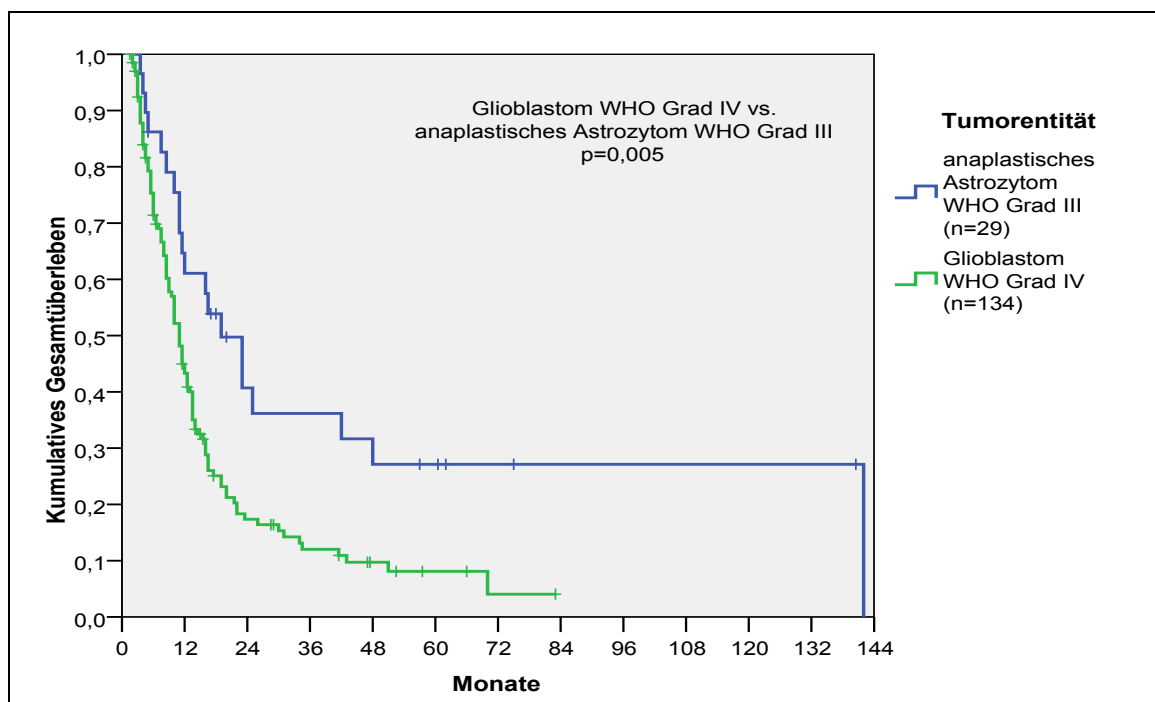


Abb. 20 Gesamtüberleben beim anaplastischen Astrozytom WHO Grad III und Glioblastom WHO Grad IV

Für Patienten mit der Diagnose eines diffusen Astrozytoms WHO Grad II ließ sich keine mediane Überlebenszeit berechnen. Es wurden hier 10 (83%) Fälle zensiert. Die Überlebensrate für das erste, zweite und fünfte Jahr nach Diagnosestellung betrug jeweils 92%.

Die zwei Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom WHO Grad III wiesen eine mediane Überlebenszeit von 36 Monaten auf. Ein 95%-Konfidenzintervall für die mediane Überlebenszeit konnte auf Grund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden. Zensiert wurde einer von zwei Fällen dieser Gruppe.

Die Überlebensrate für ein und zwei Jahre belief sich auf 100%, für fünf Jahre auf 50% (Abb. 21).

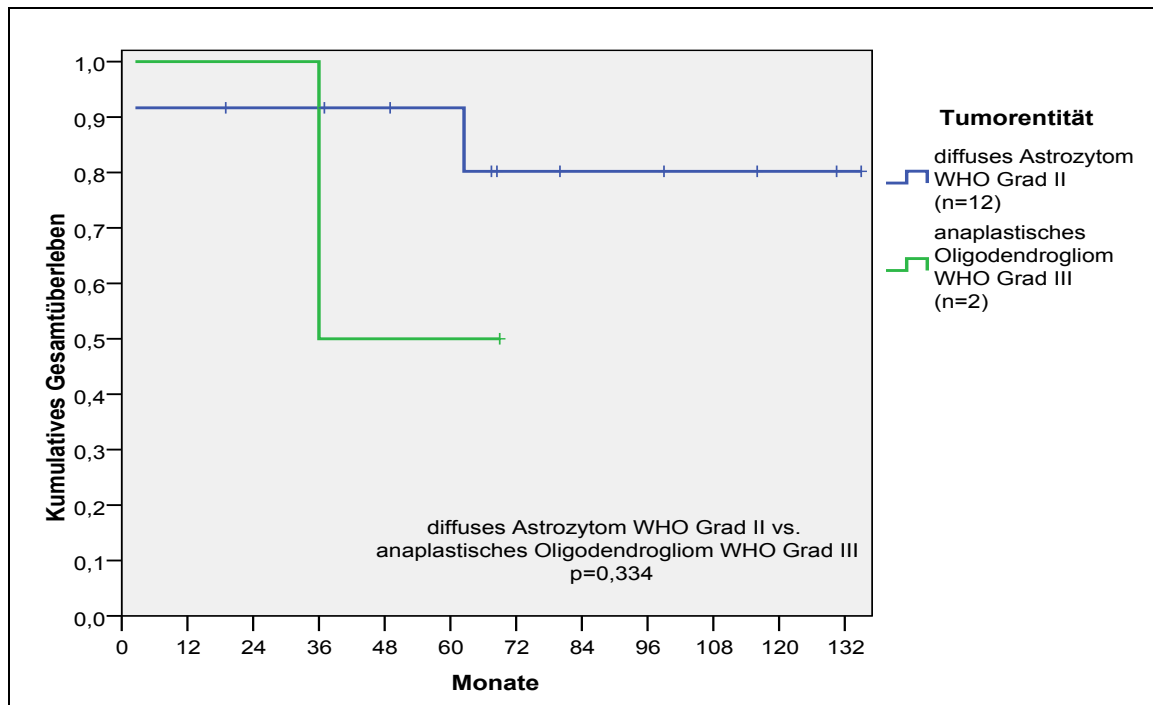


Abb. 21 Gesamtüberleben beim anaplastischen Oligodendrogliom WHO Grad III und diffusen Astrozytom WHO Grad II

Statistisch signifikante Unterschiede, bezogen auf das Gesamtüberleben, konnten für den Vergleich folgender Entitäten ermittelt werden: Glioblastom WHO Grad IV versus anaplastisches Astrozytom WHO Grad III ($p=0,005$), Glioblastom WHO Grad IV versus diffuses Astrozytom WHO Grad II ($p<0,001$) und anaplastisches Astrozytom WHO Grad III versus diffuses Astrozytom WHO Grad II ($p=0,003$).

Für die Vergleiche Glioblastom WHO Grad IV versus anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III ($p=0,092$), anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III versus anaplastisches Astrozytom WHO Grad III ($p=0,397$) und anaplastisches Oligodendrogliom WHO Grad III und diffuses Astrozytom WHO Grad II ($p=0,334$) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Bezug auf das Gesamtüberleben.

4.15 Analyse von Prognoseparametern beim Glioblastom WHO Grad IV

4.15.1 Parameter mit Einfluss auf das Gesamtüberleben

4.15.1.1 Alter

Waren Patienten mit Glioblastom WHO Grad IV zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 60 Jahre, betrug die mediane Überlebenszeit 12,5 Monate (95% CI 10,1-14,9 Monate). 10 (20%) Fälle dieser Gruppe wurden zensiert. Die Überlebensrate für ein, zwei beziehungsweise fünf Jahre belief sich auf 52%, 26% und 13%.

Patienten, die bei Diagnosestellung 60 Jahre oder älter waren, lebten im Median 9,5 Monate (95% CI 7,4-11,6 Monate). In diesem Subkollektiv wurden 14 (17%) Fälle zensiert. Die 1-, 2- beziehungsweise 5-Jahres-Überlebensrate betrug 38%, 12% beziehungsweise 5%.

Ein Alter von unter 60 Jahren erwies sich als statistisch signifikanter ($p=0,026$) Faktor mit positiver prognostischer Bedeutung, bezogen auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV (Abb. 22).

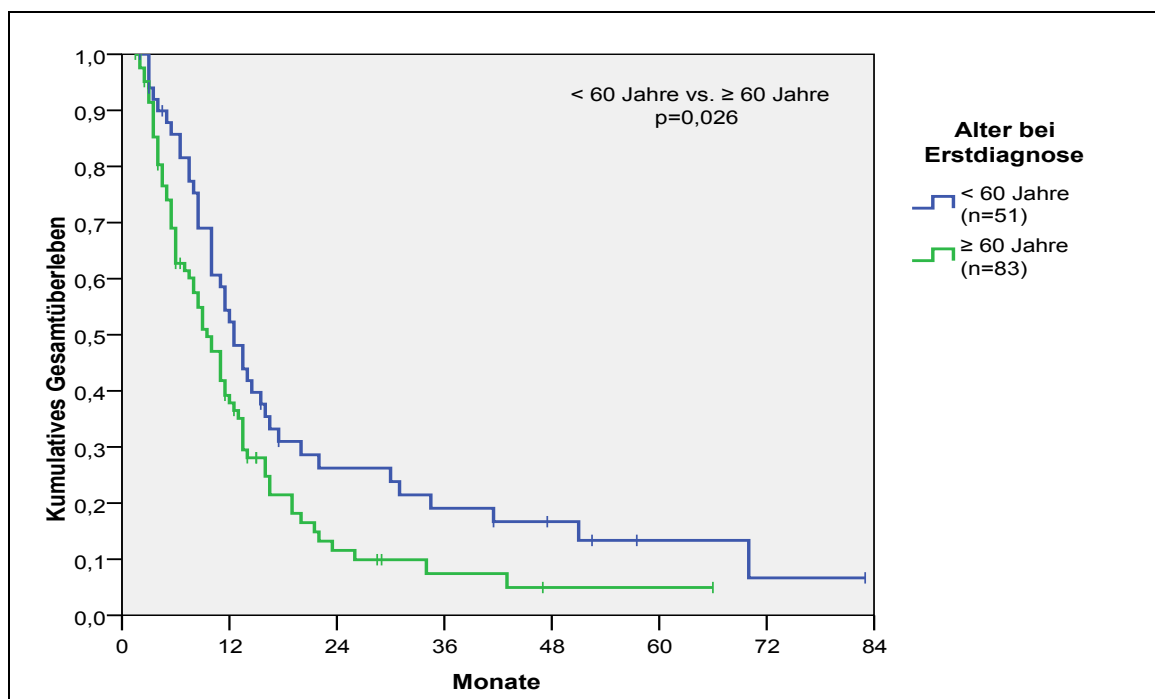


Abb. 22 Einfluss des Alters bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV

4.15.1.2 Karnofsky performance status

Wiesen Patienten zu Beginn der Therapie einen KPS von 90 oder 100% auf, lag die mediane Überlebenszeit bei 13,5 Monaten (95% CI 9,6-17,4 Monate). In dieser Gruppe wurden 13 (23%) Fälle zensiert. Die Überlebensrate für das erste Jahr betrug 57%, für zwei Jahre 29% und für fünf Jahre 14%.

Betrug der KPS 70 oder 80%, lebten die Patienten im Median 9 Monate (95% CI 7,1-10,9 Monate). Es wurden 10 (15%) Fälle zensiert. Die 1-JÜR lag hier bei 37%, die 2-JÜR bei 10%.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Gruppe mit einem KPS von unter 70% lag bei 4 Monaten (95% CI 3,2-4,8 Monate). Hier wurde ein (8%) Fall zensiert. Die 1-JÜR betrug 9%.

Die positive prognostische Bedeutung eines hohen KPS, bezogen auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV, konnte im vorliegenden Kollektiv nachgewiesen werden. Patienten mit einem KPS von 90 oder 100% lebten signifikant länger als Individuen mit Werten von 70 oder 80% ($p=0,001$) beziehungsweise unter 70% ($p<0,001$). Außerdem lebten Fälle mit einem KPS von 70 oder 80% signifikant ($p=0,007$) länger als Individuen mit Werten von unter 70% (Abb. 23).

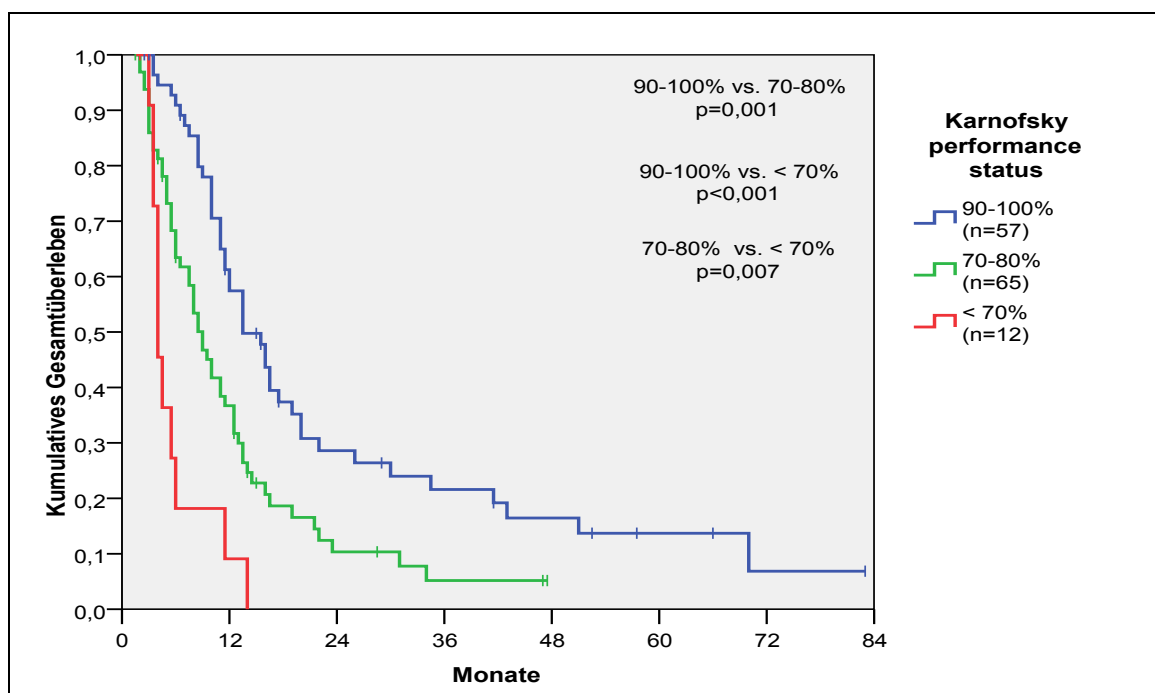


Abb. 23 Einfluss des Karnofsky performance status auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV

4.15.1.3 Tumorlokalisation

Befand sich der Tumor ausschließlich im Frontallappen, betrug die mediane Überlebenszeit 13,5 Monate (95% CI 8,5-18,5 Monate). Es wurden drei (14%) Fälle zensiert. Die Überlebensrate für ein, zwei beziehungsweise fünf Jahre belief sich auf 51%, 15% beziehungsweise 8%.

Patienten mit Tumoren in anderen Hirnbereichen, einschließlich einer frontalen Mitbeteiligung, lebten im Median 11 Monate (95% CI 9,5-12,5). Es wurden 21 (19%) zensierte Fälle berücksichtigt. Die 1-JÜR lag bei 42%. Die Überlebensrate für zwei beziehungsweise fünf Jahre betrug 18% beziehungsweise 8%.

Der Überlebensvorteil bei frontalem Sitz des Tumors war mit $p=0,809$ statistisch nicht signifikant (Abb. 24).

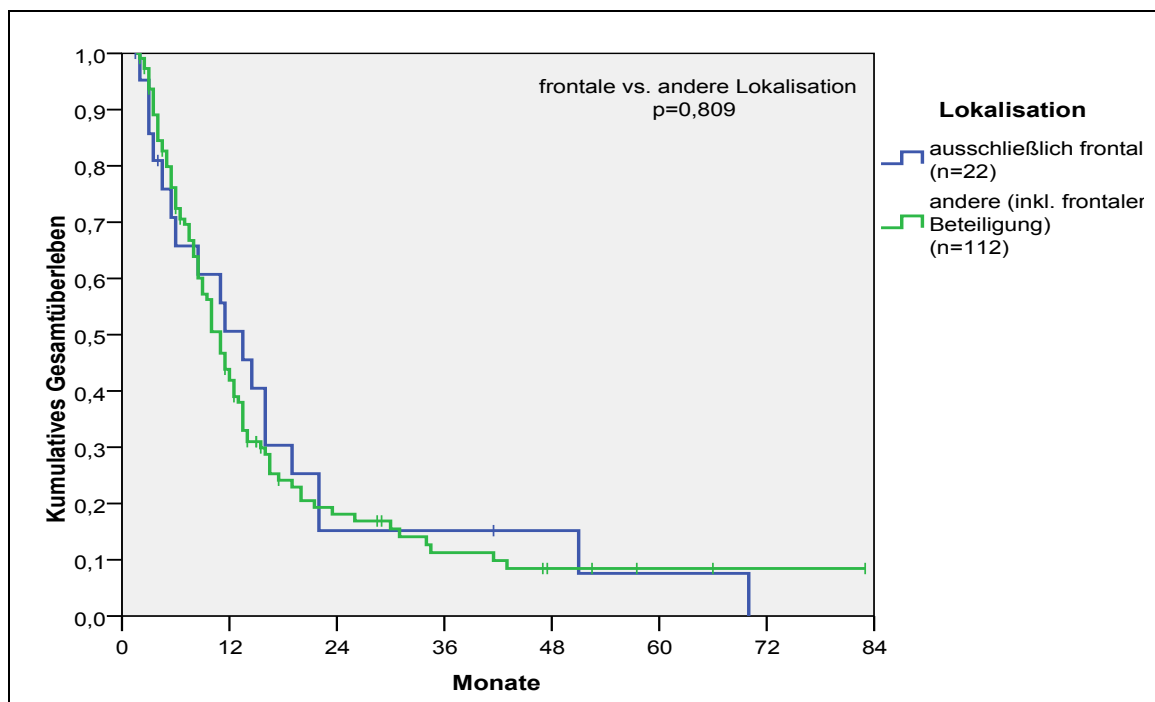


Abb. 24 Einfluss der intrazerebralen Lokalisation auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV

4.15.1.4 Resektionsstatus

Wurde der Tumor biopsiert, lebten die Patienten im Median 6 Monate (95% CI 1,9-10 Monate). Acht (20%) Fälle wurden zensiert. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug in dieser Gruppe 25%. Die Überlebensrate für zwei und fünf Jahre lag bei 8%.

Im Kollektiv mit Teilresektion fand sich ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monaten (95% CI 8,6-13,4 Monate). In dieser Gruppe wurden sechs (10%) Fälle zensiert. Die Überlebensrate für ein, zwei beziehungsweise fünf Jahre belief sich auf 41%, 18% beziehungsweise 5%.

In der Gruppe der totalresezierten Patienten betrug das mediane Überleben 20 Monate (95% CI 13,6-26,4 Monate). Es wurden 10 (33%) Fälle zensiert. Die Überlebensrate für das erste postoperative Jahr lag bei 76%, für das zweite Jahr bei 28%. Die 5-JÜR nach Totalexstirpation betrug 17% (Abb. 25).

Ein signifikanter Überlebensvorteil fand sich beim Vergleich zwischen Totalresektion und Teilresektion ($p=0,011$) beziehungsweise Totalresektion und Biopsie ($p<0,001$). Der Unterschied zwischen Totalresektion und Teilresektion war statistisch nicht signifikant ($p=0,075$).

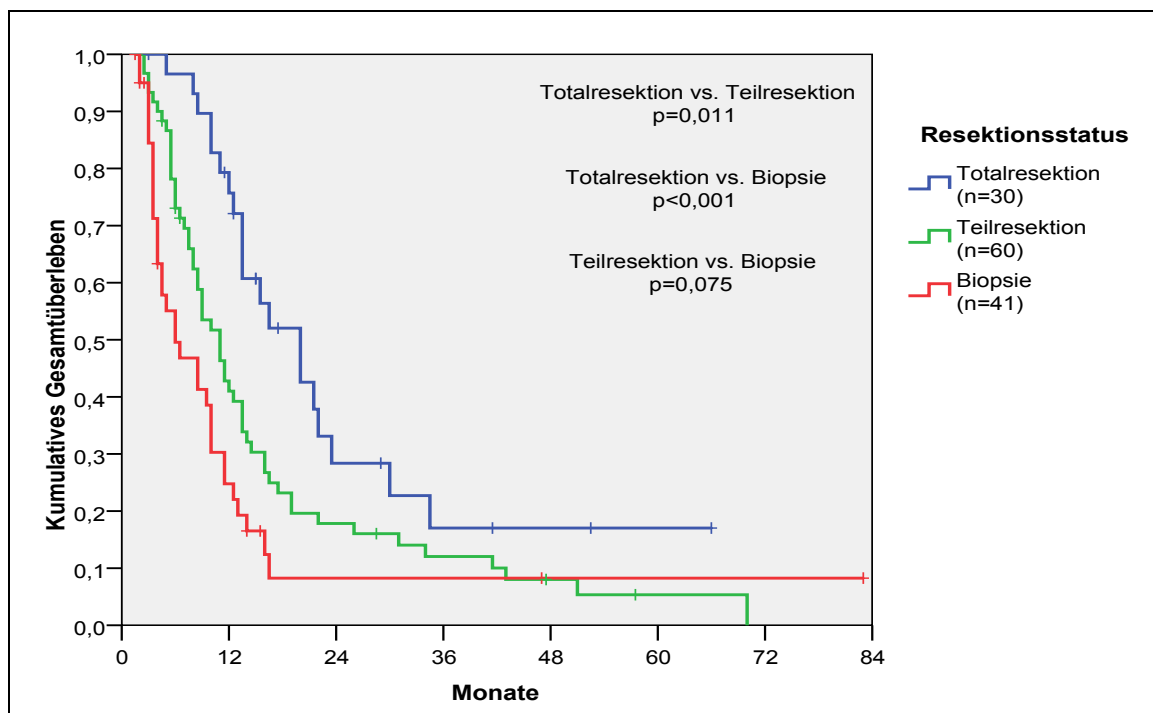


Abb. 25 Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV

4.15.1.5 Therapiekonzept

Die Patientengruppe, die eine simultane Radiochemotherapie erhielt, lebte im Median 12,5 Monate (95% CI 10,9-14,1 Monate). Es wurden hier 19 (20%) Fälle zensiert. Die Überlebensrate für ein beziehungsweise zwei Jahre betrug 52% beziehungsweise 20%. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 10%.

Wurden Patienten lediglich bestrahlt, unabhängig von Fraktionierung und Gesamtdosis, lebten diese im Median 8 Monate (95% CI 4-12 Monate). Fünf (14%) Fälle aus dieser Gruppe wurden zensiert. Die Überlebensrate für ein, zwei beziehungsweise fünf Jahre belief sich auf 21%, 10% beziehungsweise 5%.

Mit einer Signifikanz von $p=0,002$ konnte der Überlebensvorteil durch eine simultane Radiochemotherapie nachgewiesen werden (Abb. 26).

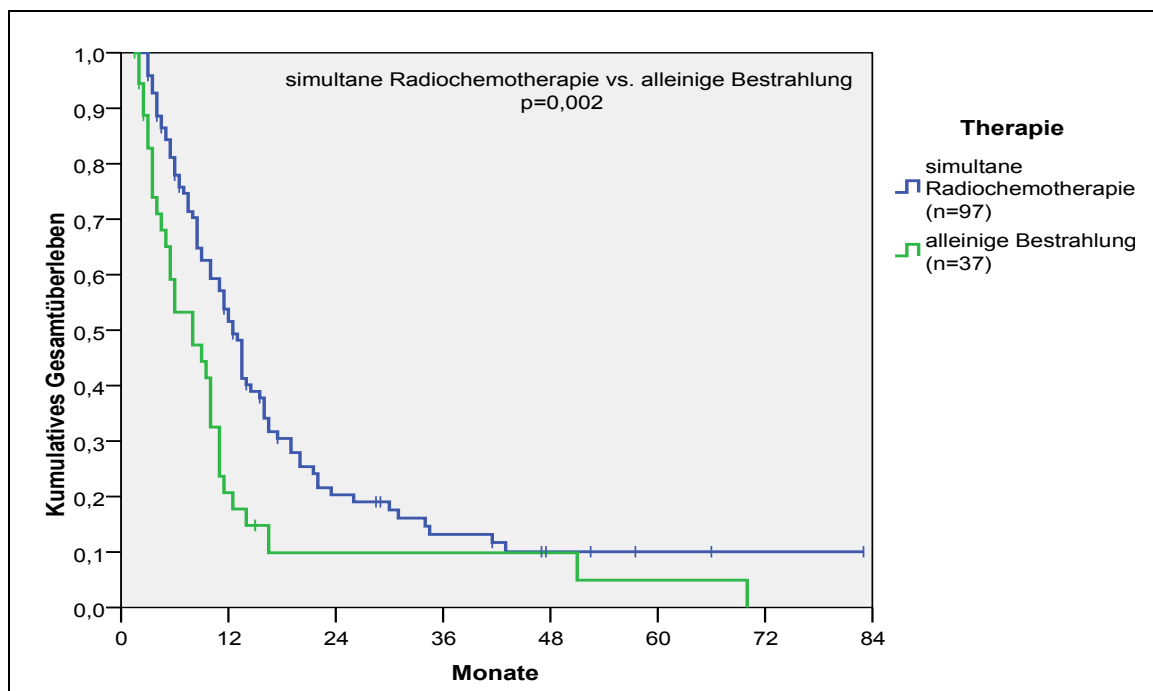


Abb. 26 Einfluss des Therapiekonzepts auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV

4.15.1.6 Bestrahlungsregime

In der Gruppe der konventionell fraktioniert bestrahlten Patienten betrug das mediane Gesamtüberleben 13,5 Monate (95% CI 7,9-19,1%). Es gingen 11 (25%) zensierte Fälle in die Bewertung ein. Die 1-JÜR lag bei 55%, die 2-JÜR bei 22% und die 5-JÜR bei 16%.

Das Kollektiv der hyperfraktioniert-akzeleriert bestrahlten Patienten lebte im Median 11 Monate (95% CI 9,6-12,4 Monate). Es wurden acht (11%) Fälle zensiert. Die 1-JÜR nach hyperfraktioniert-akzelerierter Bestrahlung betrug 41%. Die Überlebensrate für zwei beziehungsweise fünf Jahre belief sich auf 14% beziehungsweise 2%.

Der Überlebensvorteil durch eine konventionell fraktionierte Bestrahlung war mit $p=0,072$ statistisch nicht signifikant (Abb. 27).

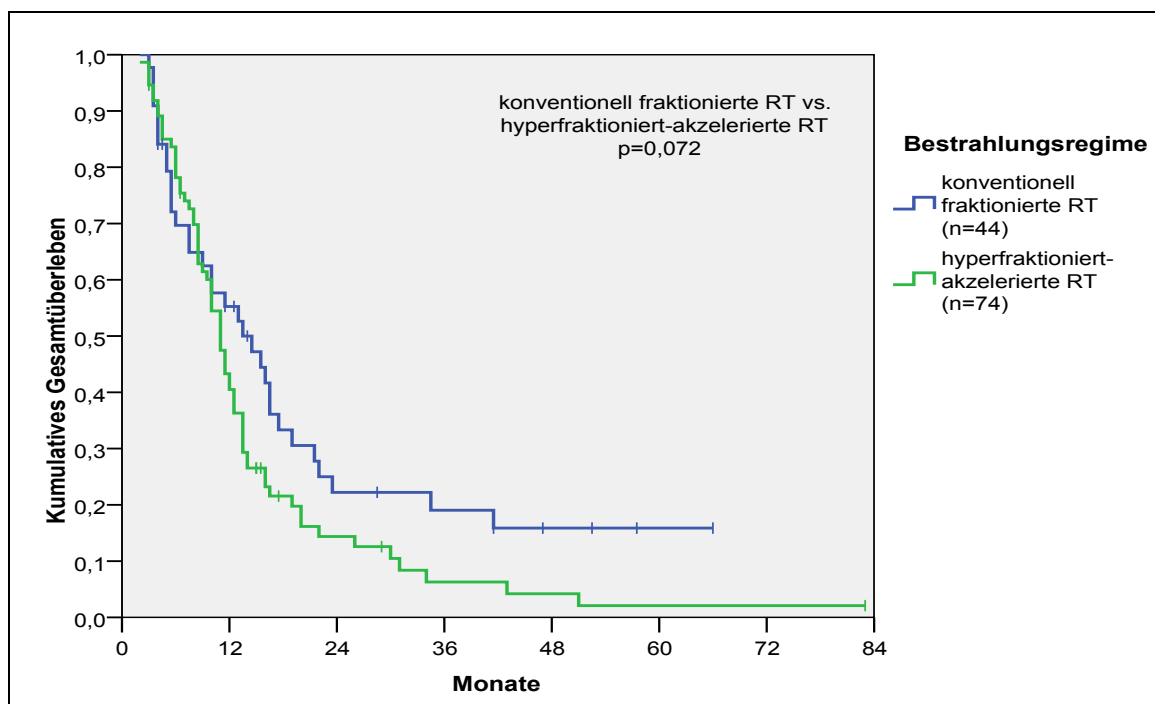


Abb. 27 Einfluss des Bestrahlungsregimes auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV

4.15.1.7 Chemotherapieregime

Wurden Patienten im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie mit Temozolomid behandelt, lebten sie im Median 15,5 Monate (95% CI 11,6-19,4 Monate). Es wurden 12 (31%) Fälle zensiert. Die 1-Jahres-Überlebensrate dieser Gruppe betrug 60%. Nach zwei Jahren lebten noch 29% und nach fünf Jahren 22% der Patienten, aus der mit Temozolomid behandelten Gruppe.

Erhielten Patienten zusätzlich zur Bestrahlung Topotecan, fand sich ein medianes Gesamtüberleben von 11,5 Monaten (95% CI 9,3-13,7 Monate). Aus diesem Kollektiv gingen fünf (10%) zensierte Fälle in die Wertung mit ein. Die Überlebensrate für ein beziehungsweise zwei Jahre belief sich in dieser Gruppe auf 44% beziehungsweise 13%.

Temozolomid wies im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,016$) gegenüber Topotecan auf (Abb. 28).

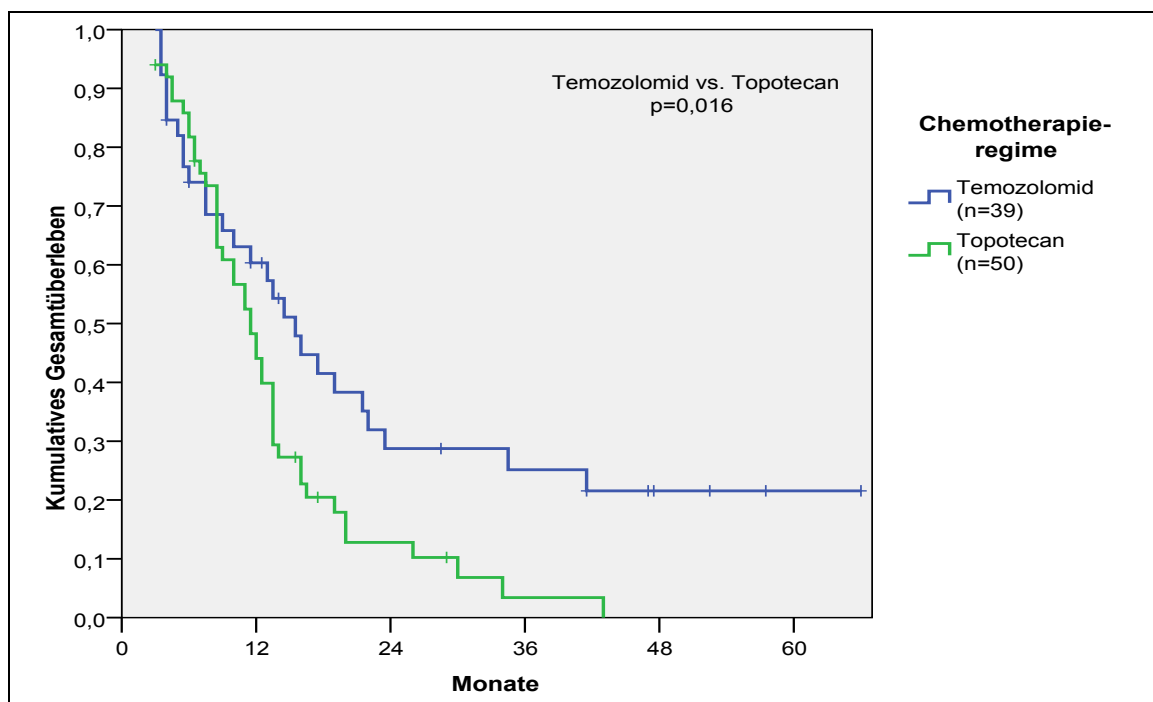


Abb. 28 Einfluss des Chemotherapieregimes auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV

4.15.1.8 Erhaltungstherapie

Die Gruppe, die eine Erhaltungstherapie erhielt, lebte im Median 13,5 Monate (95% CI 11-16 Monate). Es wurden 14 (21%) Fälle zensiert. Die Überlebensrate für ein, zwei beziehungsweise fünf Jahre lag bei 60%, 26% beziehungsweise 11%.

Patienten ohne Erhaltungstherapie wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 7,5 Monaten (95% CI 3,2-11,8 Monate) auf. In dieser Gruppe wurden fünf (16%) Fälle zensiert. Die 1-JÜR betrug 34%. Nach zwei Jahren lebten noch 8% aller Patienten dieses Kollektivs.

Mit einer Signifikanz von $p=0,003$ konnte der Überlebensvorteil durch eine Erhaltungstherapie nach simultaner Radiochemotherapie nachgewiesen werden (Abb. 29).

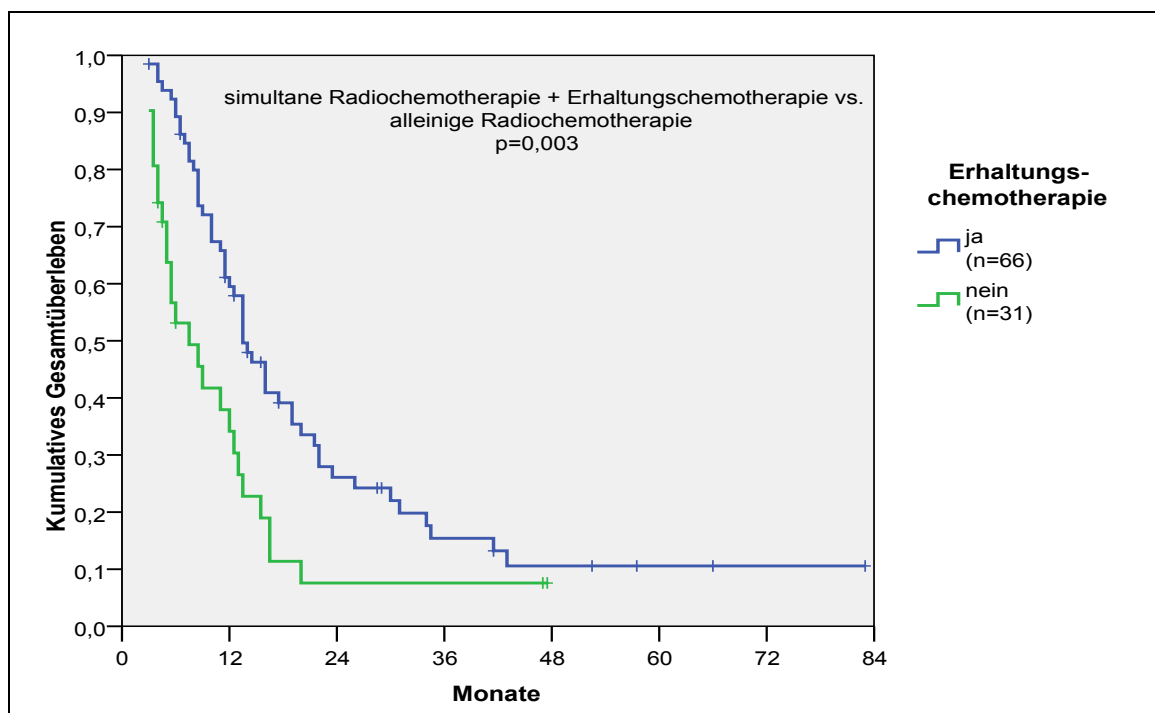


Abb. 29 Einfluss einer Erhaltungstherapie auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV

4.15.1.9 Multivariate Cox-Regressions-Analyse

Der KPS konnte als signifikanter ($p=0,003$) Prognoseparameter akzeptiert werden (Tab. 17). Die positive prognostische Wertigkeit eines KPS von 90 oder 100% wurde insbesondere beim Vergleich mit Werten von unter 70% (HR 0,067; 95% CI 0,014-0,314; $p=0,001$) deutlich.

Eine Totalsektion ging mit einem gut siebzigprozentig geringeren Sterberisiko einher als eine Biopsie (HR 0,288; 95% CI 0,135-0,615; $p=0,001$).

| Parameter | HR | 95% CI | p-Wert |
|---|-------|---------------|--------|
| < 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre ^a | 1,007 | 0,64 - 1,584 | 0,976 |
| KPS | - | - | 0,003 |
| KPS 90-100% vs. KPS < 70% ^a | 0,067 | 0,014 - 0,314 | 0,001 |
| KPS 70-80% vs. KPS < 70% ^a | 0,092 | 0,022 - 0,375 | 0,001 |
| Resektionsstatus | - | - | 0,005 |
| Totalresektion vs. Biopsie ^a | 0,288 | 0,135 - 0,615 | 0,001 |
| Teilresektion vs. Biopsie ^a | 0,508 | 0,285 - 0,905 | 0,022 |
| konventionell fraktionierte RT vs. hyperfraktioniert-akzelerierte RT ^a | 0,48 | 0,282 - 0,817 | 0,007 |
| simultane RCT vs. alleinige RT ^a | 0,605 | 0,377 - 0,971 | 0,037 |
| Temozolomid vs. Topotecan ^a | 0,333 | 0,185 - 0,598 | <0,001 |
| RCT mit Erhaltungstherapie vs. alleinige RCT ^a | 0,435 | 0,249 - 0,758 | 0,003 |

Tab. 17 Parameter mit Einfluss auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV

^a Referenzparameter

4.15.2 Parameter mit Einfluss auf das progressionsfreie Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben der Glioblastompatienten betrug 8 Monate (95% CI 7,2-8,8 Monate). Bei weiblichen Patienten kam es signifikant ($p=0,001$) später zu einem Tumorprogress. Keines der betrachteten Bestrahlungs- beziehungsweise Chemotherapieregime wies einen statistisch signifikanten Vorteil, bezogen auf das progressionsfreie Überleben beim Glioblastom WHO Grad IV, auf (Tab. 18).

| | PFS-Rate ^a | | | medianes PFS (Monate) | 95% CI (Monate) | p-Wert ^b |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|
| | nach 6 Monaten | nach 12 Monaten | nach 24 Monaten | | | |
| Männer (n=54) vs. Frauen (n=45) | 51% | 16% | 4% | 6,5 | 5,2 – 7,8 | 0,001 |
| | 73% | 32% | 15% | 9 | 8 - 10 | |
| konventionell fraktionierte RT (n=37) vs. hyperfraktioniert- akzelerierte RT (n=60) | 56% | 28% | 9% | 7 | 5,5 – 8,5 | 0,579 |
| | 63% | 19% | 7% | 8 | 7,1 – 8,9 | |
| Temozolomid (n=33) vs. Topotecan (n=40) | 57% | 28% | 14% | 7 | 5,6 – 8,4 | 0,396 |
| | 59% | 19% | 8% | 8 | 6,9 – 9,1 | |
| Glioblastom WHO Grad IV (Gesamtkollektiv/ n=134) | 61% | 23% | 9% | 8 | 7,2 – 8,8 | - |

Tab. 18 Parameter mit Einfluss auf das progressionsfreie Überleben beim Glioblastom WHO Grad IV

^a Die hier genannten PFS-Raten entsprechen dem kumulativen progressionsfreien Überleben zu den genannten Zeitpunkten in der zugrunde liegenden Kaplan-Meier Analyse

^b Im Logrank Test ermittelter Signifikanzwert p

4.16 Lokale Tumorkontrolle

4.16.1 Rezidivhäufigkeit

Bei 74 (42%) der 177 Patienten wurde ein Rezidiv beschrieben. Darunter waren 60 (82%) Glioblastomrezidive. In der Gruppe der anaplastischen Astrozytome WHO Grad III fanden sich neun (12%) Rezidive. Bei vier (5%) Patienten mit diffusem Astrozytom WHO Grad II und einem (1%) Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom WHO Grad III kam es zu einem Rezidiv (Abb. 30).

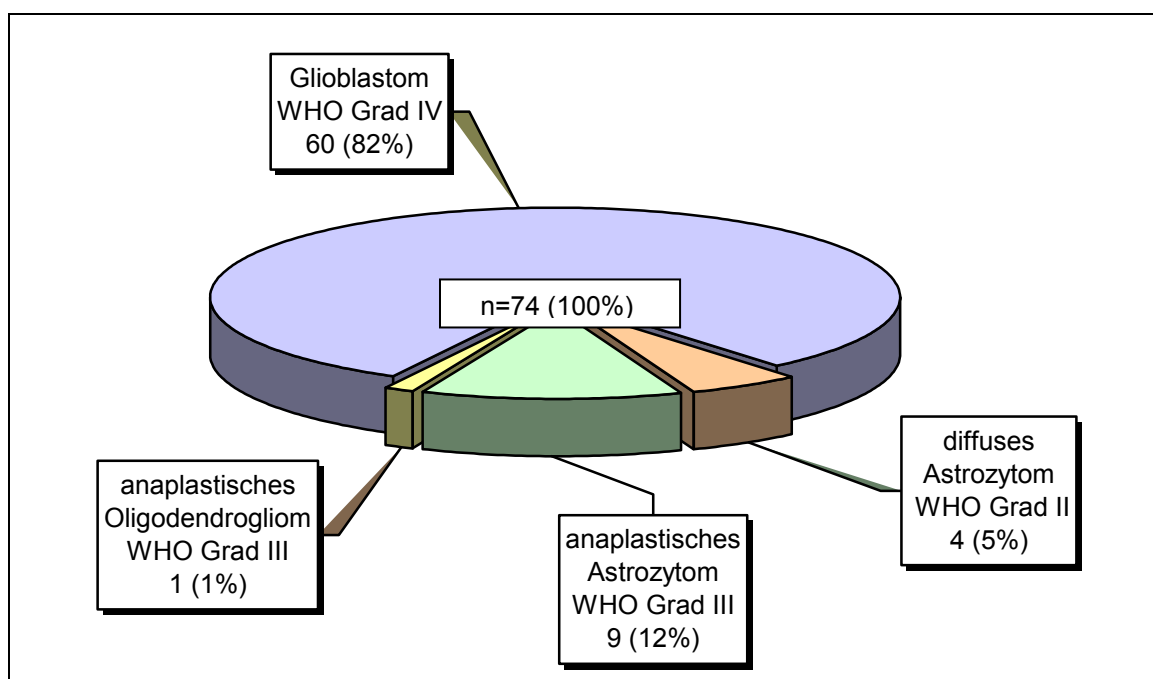


Abb. 30 Rezidivhäufigkeit einzelner Tumorentitäten

4.16.2 Remissionsdauer

Die mittlere Remissionsdauer im Glioblastomkollektiv betrug 8,1 Monate (95% CI 6,7-9,4 Monate). Bei Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO Grad III fanden sich Rezidive im Durchschnitt nach 10,1 Monaten (95% CI 6,8-13,4 Monate). In der Gruppe der diffusen Astrozytome WHO Grad II dauerte es im Mittel 29 Monate bis sich Rezidive manifestierten. Das Rezidiv eines anaplastischen Oligodendroglioms WHO Grad III wurde nach 32 Monaten diagnostiziert (Tab. 19).

| Diagnose | Remissionsdauer (Monate) | | | | |
|---|--------------------------|---------|------------|--------|-------------------------|
| | Minimum | Maximum | Mittelwert | Median | 95% CI des Mittelwertes |
| diffuses Astrozytom WHO Grad II (n=4) ^a | 8,5 | 50,5 | 29 | 28,5 | - ^b |
| anapl. Astrozytom WHO Grad III (n=9) ^a | 4 | 17 | 10,1 | 9 | 6,8 - 13,4 |
| anapl. Oligodendrogliom WHO Grad III (n=1) ^a | 32 | 32 | 32 | 32 | - ^b |
| Glioblastom WHO Grad IV (n=60) ^a | 2 | 28 | 8,1 | 7 | 6,7 - 9,4 |
| gesamt (n=74) ^a | 2 | 50,5 | 9,8 | 8 | 7,8 - 11,8 |

Tab. 19 Remissionsdauer in Abhängigkeit von der Tumorentität

^a Es wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, bei denen unter der Therapie eine Remission nachweisbar war, in deren Behandlungsunterlagen explizit von einem Rezidiv gesprochen wurde und deren Follow-up vollständig war

^b Auf Grund der geringen Fallzahl wurde kein 95% CI berechnet

4.16.3 Rezidivtherapie

Von den 60 Glioblastomrezidiven wurden 20 (33%) operiert. Sechs (10%) Patienten erhielten eine Gliasitebestrahlung. In 26 (43%) Fällen wurde eine Chemotherapie durchgeführt.

Rezidive anaplastischer Astrozytome WHO Grad III wurden in zwei (22%) Fällen reseziert. Ein (11%) Patient erfuhr eine Gliasitebestrahlung. Eine Chemotherapie erhielten sieben (78%) Patienten.

In der Gruppe der diffusen Astrozytome WHO Grad II wurden Rezidive in je einem Fall operiert beziehungsweise chemotherapiert.

Das eine Rezidiv eines anaplastischen Oligodendroglioms WHO Grad III wurde keiner weiteren Therapie zugeführt.

5 Diskussion

Primäre Hirntumoren machen knapp 2% aller Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland aus. Die Prognose hängt in erster Linie vom WHO-Grad ab. Von großer prognostischer Bedeutung sind zudem das Alter des Patienten, sein Karnofsky performance status und die Therapiemodalitäten.

Je nach WHO Grad und Entität gibt es Leitlinien für eine optimale Behandlung. Die Therapie von high-grade Gliomen sollte beispielsweise aus einer radikalen Operation, einer simultanen Radiochemotherapie mit anschließender Erhaltungskemotherapie bestehen, wie es bereits von Khan et al. (2009) formuliert wurde. Die Lebensqualität des Patienten sollte aber stets bei der Planung und Durchführung einer Therapie berücksichtigt werden.

Die vorliegende Arbeit stellt einen Überblick über die Gliomtherapie am Universitätsklinikum Rostock zwischen 1998 und 2006 dar.

Durch Sichtung von Behandlungsunterlagen wurden individuelle Patientenprofile erstellt und mit SPSS 15.0 für Windows analysiert.

Das untersuchte Kollektiv bestand aus 177 Patienten, die zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2006 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock bestrahlt wurden. 134 (76%) Patienten wurden wegen einem Glioblastom WHO Grad IV behandelt, weitere 29 (16%) wegen einem anaplastischen Astrozytom WHO Grad III. Hinzu kamen 12 (7%) Patienten mit einem diffusen Astrozytom WHO Grad II und zwei (1%) mit einem anaplastischen Oligodendrogliom WHO Grad III.

Das Follow-up endete am 22.10.2009. Zu diesem Zeitpunkt waren von den 177 Patienten 133 (75%) tumorbedingt verstorben. In 19 (11%) Fällen verstarben Patienten an anderen Ursachen wie Pneumonie (n=6), Lungenembolie (n=4), Herzinsuffizienz (n=3), Sepsis (n=2), Myokardinfarkt (n=2) Lungenbeziehungsweise Leberversagen (n=1).

Bei 10 (6%) Patienten konnte kein vollständiges Follow-up registriert werden. Am 22.10.2009 waren noch 15 (8%) der ursprünglich 177 an einem Gliom erkrankten Individuen am Leben.

Bei den meisten hirneigenen Tumoren findet sich eine Präferenz für das männliche Geschlecht (Barker et al. 1979, Chakrabarti et al. 2005). Dieser Sachverhalt fand sich auch im untersuchten Kollektiv, welches zu 58% aus männlichen und zu 42% aus weiblichen Individuen bestand.

Weibliche Glioblastompatienten wiesen gegenüber männlichen einen deutlichen Vorteil im Bezug auf das progressionsfreie Überleben auf. Bei den weiblichen Patienten kam es im Median nach 9 Monaten (95% CI 8-10 Monate) zu einem Tumorprogress. Bei den Männern betrug das mediane PFS lediglich 6,5 Monate (95% CI 5,2-7,8 Monate). Der Unterschied war mit $p=0,001$ statistisch signifikant. Ein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied, bezogen auf das Gesamtüberleben der Glioblastompatienten, konnte nicht nachgewiesen werden (medianes OS Männer und Frauen 11 Monate; $p=0,525$; HR 0,89). Dies traf auch auf das Kollektiv von Jeremic et al. (2003) zu.

Der größte Teil primärer Hirntumoren im Erwachsenenalter liegt supratentoriell. Diese Aussage wurde durch die Ergebnisse im untersuchten Kollektiv unterstrichen. Im Kindesalter werden hingegen vermehrt infratentorielle Tumoren diagnostiziert (Kaatsch et al. 2001). Lediglich 2% der betrachteten Gliome befanden sich infratentoriell. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Stark et al. (2010), bei denen nur 1,2% der 577 untersuchten Glioblastome WHO Grad IV infratentoriell lokalisiert waren. Es ließ sich eine deutliche Heterogenität der intrazerebralen Lokalisation erkennen. Häufigste Tumorloki in dieser Arbeit waren der Temporallappen (32%) und der Frontallappen (17%). Occipital fanden sich nur 2% aller Tumoren. Diese Variabilität der intrazerebralen Lokalisation entspricht weitestgehend der Aussage von Larjavaara et al. (2007), die neben dieser Heterogenität ebenfalls eine Präferenz für den Frontal- und Temporallappen beschrieben.

In der Literatur wurde ein frontaler Tumorsitz bereits mehrfach als positiver Prognosefaktor beim Glioblastom WHO Grad IV beschrieben (Lamborn et al. 2004, Li et al. 2009).

In dem hier betrachteten Kollektiv von Glioblastompatienten ergab sich mit $p=0,809$ im Logrank Test kein signifikanter Überlebensvorteil bei frontalem Tumorsitz. Patienten, bei denen ausschließlich der Frontallappen befallen war, lebten im Median 13,5 Monate (95% CI 8,5-18,5 Monate), alle anderen 11 Monate (95% CI 9,5-12,5 Monate).

Die fehlende statistische Signifikanz kann beispielsweise mit der geringen Anzahl ($n=22$) frontal gelegener Glioblastome WHO Grad IV erklärt werden. Lamborn et al. (2004) beschrieben einen frontalen Tumorsitz als prognoseverbessernden Faktor. Allerdings fanden sich im besagten PRA-Kollektiv auch deutlich mehr frontal gelegene Tumoren ($n=230$).

Der mittlere Karnofsky performance status aller betrachteten Patienten betrug 81%. Die Männer wiesen im Mittel einen KPS von 83% auf. Bei den Frauen lag der durchschnittliche KPS bei 80%. Die vorliegende Arbeit kam bezüglich des KPS zu folgendem Ergebnis: Ein hoher KPS führt zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben von Patienten mit Glioblastom WHO Grad IV.

Patienten mit einem KPS von 90 oder 100% lebten im Median 13,5 Monate (95% CI 9,6-17,4 Monate). Ein medianes OS von 9 Monaten (95% CI 7,1-10,9 Monate) beziehungsweise 4 Monaten (95% CI 3,2-4,8 Monate) fand sich bei Patienten mit Werten von 70 oder 80% beziehungsweise unter 70%.

Die Signifikanz für den Vergleich zwischen einem KPS von 90-100% und 70-80% betrug im Logrank Test 0,001. Vergleich man einen KPS von 90-100% mit Werten von unter 70% war $p<0,001$. Der Vergleich eines KPS von 70-80% und $<70\%$ war mit $p=0,007$ statistisch ebenfalls signifikant.

Auch in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse zeigte sich die Bedeutung eines hohen KPS. Patienten mit KPS-Werten $\geq 90\%$ lebten signifikant länger als die Gruppe, mit Werten von unter 70% (HR 0,067; 95% CI 0,014-0,314; $p=0,001$). In der Arbeit von Li et al. (2009) wurde bereits nachgewiesen, dass ein KPS $\geq 80\%$ als positiver prognostischer Faktor, bezogen auf OS und PFS beim Glioblastom WHO Grad IV, gewertet werden kann. Der KPS spielt auch in der rekursiven Partitionsanalyse von Lamborn et al. (2004) eine wichtige Rolle. Für das anaplastische Astrozytom WHO Grad III konnte aufgezeigt werden, dass KPS-Werte $<70\%$ mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergehen (Matar et al. 2010).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Durmaz et al. (2008), die die positive prognostische Bedeutung eines hohen KPS beim diffusen Astrozytom WHO Grad II beschrieben.

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung zeigte deutliche entitätsabhängige Unterschiede. In der vorliegenden Arbeit wurden knapp 60% der diffusen Astrozytome WHO Grad II zwischen 40 und 49 Jahren diagnostiziert.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Pouratian et al. (2010), die einen Erkrankungsgipfel beim diffusen Astrozytomen WHO Grad II zwischen 35 und 44 Jahren beschrieben.

In dem hier betrachteten Kollektiv fand sich der Erkrankungsgipfel beim Glioblastom WHO Grad IV zwischen 60 und 69 Jahren. In der Arbeit von Chakrabarti et al. (2005) lag der Erkrankungsgipfel vom Glioblastom WHO Grad IV bei männlichen Patienten zwischen 70 und 74 Jahren, bei weiblichen zwischen 75 und 79 Jahren.

Dass Frauen, unabhängig von der Tumorentität, meist etwas später erkranken als Männer, konnte auch in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden.

In der Gruppe der Glioblastompatienten konnte das Alter als statistisch signifikanter ($p=0,026$) Faktor mit Einfluss auf das Gesamtüberleben bestimmt werden. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter 60 Jahre alt waren, lebten im Median 12,5 Monate (95% CI 10,1-14,9 Monate). In der Gruppe, die 60 Jahre oder älter war, betrug das mediane Gesamtüberleben 9,5 Monate (95% CI 7,4-11,6 Monate). Dieser Sachverhalt wurde bereits von Li et al. (2009) beschrieben. In deren Kollektiv, bestehend aus 116 Glioblastomen WHO Grad IV, erwies sich unter anderem ein Alter von ≤ 50 Jahren als prognostisch günstig. Stark et al. (2007) wiesen in ihrer Arbeit darauf hin, dass auch ältere Glioblastompatienten (>60 Jahre) von einer multimodalen Therapie, bestehend aus Totalresektion, Bestrahlung und erneuter Operation im Rezidivfall, profitieren. In der multivariaten Analyse erwies sich das Alter nicht als unabhängiger Prognosefaktor (HR 1,007; 95% CI 0,64-1,584; $p=0,976$), bezogen auf das OS beim Glioblastom WHO Grad IV.

Lamborn et al. (2004) beschrieben in ihrer rekursiven Partitionsanalyse ein Alter von ≤ 40 Jahren als positiven Prognosefaktor beim Glioblastom WHO Grad IV.

Häufigstes Symptom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war ein hirnorganisches Psychosyndrom (46%). Paresen (35%) gehörten ebenfalls zu den häufigsten Erstsymptomen. Bereits Lucena et al. (2006) beschrieben die Hemiparese als eines der ersten tumorbedingten Defizite. Bei Tandon et al. (2001) litten sogar 61% des untersuchten Kollektivs an einer symptomatischen Epilepsie.

Die Notwendigkeit einer weiterführenden Hirntumordiagnostik bei länger bestehenden Kopfschmerzen in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen, epileptischen Anfällen oder anderen neurologischen Symptomen beschrieben Chandana et al. (2008).

Bei 35% aller betrachteten Patienten wurde der Tumor biopsiert, bei 43% teilreseziert und bei 19% erfolgte eine Totalresektion.

Eine ähnliche Verteilung fand sich im Kollektiv von Klautke et al. (2006). Besagtes Kollektiv bestand nur aus Glioblastomen WHO Grad IV, von denen 34% biopsiert, 40% teilreseziert und 26% in toto exstirpiert wurden.

In der vorliegenden Arbeit variierte das Gesamtüberleben von Glioblastompatienten erwartungsgemäß in Abhängigkeit vom Resektionsgrad. So betrug das mediane OS biopsierter Patienten lediglich 6 Monate (95% CI 1,9-10 Monate), das teilresezierter Individuen 11 Monate (95% CI 8,6-13,4 Monate). Patienten im totalresezierten Subkollektiv lebten im Median 20 Monate (95% CI 13,6-26,4 Monate).

Der Resektionsgrad konnte als relevanter Prognosefaktor ermittelt werden. Vergleich man eine Totalresektion mit einer Biopsie beziehungsweise einer Teilresektion ergaben sich Signifikanzwerte von $<0,001$ beziehungsweise 0,011. Im Logrank Test fand sich kein signifikanter ($p=0,075$) Unterschied im OS zwischen teilresezierten und biopsierten Glioblastomen WHO Grad IV.

Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressions-Analyse unterstrichen nochmals die Bedeutung des Resektionsstatus als unabhängigen Prognosefaktor beim Glioblastom WHO Grad IV. Im Kollektiv von Ushio et al. (2005), welches aus 105 Glioblastomen WHO Grad IV bestand, fanden sich 12% Biopsien, 54% Teilresektionen und 33% Totalresektionen. Das mediane OS der biopsierten Gruppe betrug 8,3 Monate, das der teilresezierten Patienten lag bei 14,2 Monaten.

Wurde der Tumor makroskopisch in toto exstirpiert, ergab sich, wie im hiesigen Kollektiv, ein medianes OS von 20 Monaten. Auch bei Ushio et al. (2005) war der Unterschied zwischen Teilresektion und Biopsie statistisch nicht signifikant.

Die Rolle des Resektionsstatus als wichtigen Prognosefaktor beim Glioblastom WHO Grad IV beschrieben unter anderem Pichelmeier et al. (2008), Tugcu et al. (2010) und Helseth et al. (2010).

Das Resektionsausmaß ist auch bei den anderen hier betrachteten Entitäten prognostisch relevant. Allerdings wurde die Rolle des Resektionsstatus auf Grund der statistisch repräsentativen Fallzahl nur im Glioblastomkollektiv näher untersucht.

Aber, wie schon Nomiya et al. (2007) und Curran et al. (1992) für das anaplastische Astrozytom WHO Grad III und Durmaz et al. (2008) für das diffuse Astrozytom WHO Grad II zeigten, geht eine Operation, mit einer möglichst großen Reduktion der Tumormasse, in nahezu jedem Fall mit einem Überlebensvorteil einher.

Stummer et al. (2006) zufolge lässt sich die Resektionsqualität durch fluoreszenzgestützte Operationsverfahren deutlich verbessern. Im besagten Kollektiv gelang unter Verwendung von 5-ALA in 65% der Fälle eine Totalexstirpation. Demgegenüber stand ein Anteil von lediglich 36% totalresezierter Tumoren bei konventioneller mikrochirurgischer Resektion.

Der größte Teil (49%) der hier betrachteten Patienten wurde hyperfraktioniert-akzeleriert bis zu einer Gesamtdosis von 57,75 Gy bestrahlt. Weitere 38% erfuhren eine konventionell fraktionierte Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 54 beziehungsweise 60 Gy.

Es wurden 55% der Glioblastome WHO Grad IV nach einem hyperfraktioniert-akzelerierten Ansatz bestrahlt. Ähnlich stellte sich das Bild bei Lutterbach et al. (2003) dar, in deren Arbeit 65% der 321 Glioblastome WHO Grad IV hyperfraktioniert-akzeleriert bestrahlt wurden und ein Anteil von lediglich 35% eine konventionell fraktionierte Radiatio erhielt.

Shaw et al. (2002) verglichen die Wirksamkeit einer low-dose Radiotherapie mit der Effizienz einer high-dose Radiotherapie (45 Gy versus 59,4 Gy beziehungsweise 50,4 Gy versus 64,8 Gy) bei low-grade Gliomen.

Es fand sich kein signifikanter Vorteil eines der beiden Regime, bezogen auf das 5-Jahres-OS und 5-Jahres-PFS. Sie beschrieben außerdem, dass eine postoperative Bestrahlung niedriggradiger Gliome die 5-Jahres-PFS-Rate verbessern kann.

Bei Patienten der vorliegenden Arbeit wurde im Median 30 Tage postoperativ mit der Bestrahlung begonnen. Das Kollektiv von Wu et al. (2004), welches aus ähnlichen Hirntumorentitäten bestand, wurde im Median 29 Tage nach Operation bestrahlt.

Im Glioblastomkollektiv ließ sich beim Vergleich zwischen konventioneller und hyperfraktioniert-akzelerierter Bestrahlung kein signifikanter Unterschied bezogen, auf das OS ($p=0,072$) und das PFS ($p=0,579$), nachweisen. Während Patienten, die eine konventionelle Fraktionierung erfuhren, im Median 13,5 Monate (95% CI 7,9-19,1 Monate) überlebten, betrug das Gesamtüberleben in der Gruppe der hyperfraktioniert-akzeleriert bestrahlten Glioblastome WHO Grad IV 11 Monate (95% CI 9,6-12,4 Monate).

Shibamoto et al. (1997) beschrieben in diesem Zusammenhang ebenfalls eine fehlende Signifikanz.

Im Rostocker Kollektiv betrug das mediane PFS der konventionell bestrahlten Glioblastome WHO Grad IV 7 Monate (95% CI 5,5-8,5 Monate), das der hyperfraktioniert-akzelerierten Gruppe lag bei 8 Monaten (95% CI 7,1-8,9 Monate). Jeremic et al. (1995) untersuchten den Stellenwert einer hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlung bei der Behandlung des Glioblastoms WHO Grad IV und anaplastischen Astrozytoms WHO Grad III. Die Patienten wurden an 22 Tagen zweimal täglich mit 1,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 66 Gy bestrahlt. Zusätzlich wurden Carmustin ($80\text{mg/m}^2/\text{d}$) und Hydroxyurea ($800\text{mg/m}^2/\text{d}$) an den Bestrahlungstagen 1, 6, 11, 16 und 21 verabreicht. Das mediane PFS in der Gruppe der Glioblastome WHO Grad IV lag bei 31 Wochen, was die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreicht.

Nieder et al. (2004) kamen in ihrer Arbeit zu folgendem Schluss: Ein hyperfraktioniert-akzeleriertes Regime verkürzt die Behandlungsdauer, es bietet aber keinen signifikanten Überlebensvorteil.

Umso bemerkenswerter war die Tatsache, dass das konventionell fraktionierte Schema in der multivariaten Analyse als positiver Prognosefaktor (HR 0,48; 95% CI 0,282-0,817; $p=0,007$), bezogen auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV, ermittelt werden konnte.

Eine simultane Radiochemotherapie wurde bei zwei Drittel aller Patienten durchgeführt. Topotecan ist ein Hemmer der Topoisomerase I und besitzt auf Grund seiner chemischen Struktur eine ausgesprochen gute Liquorgängigkeit (Motl et al. 2006).

Das mediane OS, der im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie mit Topotecan behandelten Glioblastompatienten, betrug 11,5 Monate (95% CI 9,3-13,7 Monate). Das mediane PFS der gleichen Patientengruppe lag bei 8 Monaten (95% CI 6,9-9,1 Monate).

Die Rolle von Topotecan, bei der Behandlung vom Glioblastom WHO Grad IV, wurde bereits durch viele Autoren beschrieben. Klautke et al. (2006) behandelten zwischen 1998 und 2002 42 Glioblastompatienten mit Topotecan $0,5 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ über drei Wochen simultan zu einer hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlung (2x täglich $1,75 \text{ Gy}$ bis $45,5 \text{ Gy}$ + $12,25 \text{ Gy}$ Boost). Im Anschluss erhielten die Patienten drei Kurse einer Topotecanerhaltungstherapie. Das mediane OS aller Patienten lag bei 10 Monaten, das PFS belief sich im Median auf 7,2 Monate. Grabenbauer et al. (2009) verglichen eine alleinige Bestrahlung mit einer simultanen Radiochemotherapie (Topotecan) beim Glioblastom WHO Grad IV. Das PFS betrug bei alleiniger Bestrahlung 6,7 Monate. Im Topotecankollektiv waren es 8 Monate. Der Vergleich der PFS-Raten nach sechs Monaten ergab für das Topotecanregime einen Vorteil von 16% (40% versus 56%).

Die Rolle von Topotecan, bei der Behandlung anaplastischer Astrozytome und Oligodendrogliome WHO Grad III, war Gegenstand der Untersuchungen von Friedman et al. (1999). Sie konnten unter anderem bei 12,5% neu diagnostizierter beziehungsweise 30% der Rezidive anaplastischer Astrozytome WHO Grad III eine partielle Remission verzeichnen.

Carcaboso et al. (2010) beschrieben aktuelle Versuche mit Mäusen, in denen gezeigt werden konnte, dass sich die Konzentration von Topotecan im ZNS und in besonderem Maße in den dort lokalisierten Tumorzellen durch die Gabe von Gefitinib, einem EGFR-Tyrosin-Kinase-Inhibitor, steigern lässt.

Erhielten Glioblastompatienten in Rostock zwischen 1998 und 2006, im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie Temozolomid, betrug das mediane Gesamtüberleben 15,5 Monate (95% CI 11,6-19,4 Monate).

Das mediane PFS derselben Patientengruppe lag bei 7 Monaten (95% CI 5,6-8,4 Monate). Durch Anschluss einer Temozolomiderhaltungstherapie ließ sich das mediane OS sogar auf 19 Monate (95% CI 11,5-26,5 Monate) steigern.

Das PFS wurde durch die Fortführung der Temozolomidtherapie nicht beeinflusst (medianes PFS 7 Monate; 95% CI 4,7-9,3 Monate). Einen Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten gestattet Tabelle 20.

| | Patienten (n) | RT + TMZ ^a | RT + TMZ ^a plus TMZ ^a - Erhaltungs- chemotherapie | medianes OS (Monate) | medianes PFS (Monate) |
|----------------------------------|------------------|-----------------------|--|----------------------------|-----------------------------|
| Stupp et al. 2005 | 223 | | x | 14,6 | 6,9 |
| Seiz et al. 2010 | 114 | | x | 15,0 | 7,0 |
| Athanassiou et al. 2005 | 57 | | x | 13,4 | 10,8 |
| Yaneva et al. 2010 | 44 | x | | 14,8 | 8,5 |
| Van Genugten et al. 2010 | 66 | | x | 12,0 | 7,0 |
| Jeon et al. 2009 | 79 | | x | 18,3 | 6,7 |
| Hainsworth et al. 2010 | 28 | | x | 12,0 | 6,0 |
| Kocher et al. 2008 | 30 | x | | 17,0 | 7,0 |
| Rostocker Kollektiv 1998-2006 | 39 | x | | 15,5 | 7,0 |
| | 23 ^b | | x | 19,0 | 7,0 |

Tab. 20 Medianes Gesamtüberleben und medianes progressionsfreies Überleben verschiedener Glioblastomkollektive unter Temozolomid

^a TMZ: Temozolomid

^b Die hier genannten Fälle (n=23) finden sich bereits in der simultan radiochemotherapierten Gruppe (n=39), weil bei diesen 23 Patienten vor der Temozolomiderhaltungstherapie schon eine simultane Radiochemotherapie mit Temozolomid durchgeführt wurde

Der Vorteil von Temozolomid (medianes OS 15,5 Monate; 95% CI 11,6-19,4 Monate) gegenüber Topotecan (medianes OS 11,5 Monate; 95% CI 9,3-13,7 Monate) war mit $p=0,016$ statistisch signifikant. Und auch in der multivariaten Analyse zeigte sich die Überlegenheit von Temozolomid gegenüber Topotecan (HR 0,333; 95% CI 0,185-0,598; $p<0,001$).

Topotecan war Temozolomid im Bezug auf das mediane PFS leicht überlegen (8 versus 7 Monate). Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,396$).

Ein wichtiger Einflussfaktor auf eine Therapie mit Temozolomid ist die Promotormethylierung des MGMT-Gens. Der Einfluss einer solchen MGMT-Gen-Promotor-Methylierung wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Aber bereits Weller et al. (2009) zeigten in ihrer Arbeit, dass eine Promotormethylierung des MGMT-Gens zu einem besseren OS (Relatives Risiko 0,39; 95% CI 0,28-0,54; $p<0,001$) und besseren PFS (Relatives Risiko 0,5; 95% CI 0,38-0,68; $p<0,001$) unter Temozolomid führte.

Mirimanoff et al. (2007) untersuchten ebenfalls den Einfluss einer MGMT-Gen-Promotormethylierung bei Glioblastompatienten, die zusätzlich zur Bestrahlung Temozolomid erhielten. In der Gruppe mit methyliertem Promotor lagen die 2-, 3- und 4-JÜR bei 49%, 28% und 22%. Im unmethylierten Kollektiv waren es 15%, 11% und 11%.

Das Ansprechen von Tumorzellen auf Temozolomid lässt sich möglicherweise durch Levetiracetam (Keppra®), einem Antikonvulsivum, verbessern. Bobustuc et al. (2010) beschrieben, dass Levetiracetam die p53-vermittelte Inhibition von MGMT steigert und Glioblastomzellen gleichzeitig für Temozolomid sensibilisiert.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert einer Chemotherapie bei der Behandlung intrakranieller gliomatöser Tumoren zu beschreiben. Auf Grund der Kollektivgrößen war dies aber nur beim Glioblastom WHO Grad IV von statistischer Bedeutung.

Aber bereits Park et al. (2009) wiesen beim anaplastischen Astrozytom und Oligodendrogliom WHO Grad III nach, dass eine Chemotherapie die Prognose deutlich verbessern kann.

Den Nutzen einer Chemotherapie bei der Glioblastombehandlung wiesen insbesondere Stupp et al. (2005, 2009) nach. In ihrem Kollektiv, bestehend aus 573 Glioblastompatienten, wurden 286 Fälle bestrahlt, 287 Patienten erhielten eine simultane Radiochemotherapie mit Temozolomid ($75 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ über sechs Wochen).

Das Bestrahlungsregime unterschied sich nicht - konventionelle Fraktionierung, mit 2 Gy Einzeldosen, an fünf Tagen in der Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy. Die simultan behandelte Gruppe erhielt außerdem sechs Zyklen einer Erhaltungskemotherapie mit Temozolomid ($150\text{-}200 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ d1-5, Wiederholung d28). Das mediane OS der bestrahlten Patienten lag bei 12,1 Monaten, das der radiochemotherapierten bei 14,6 Monaten. Die 5-JÜR war im radiochemotherapierten Arm der Studie ebenfalls deutlich höher (9,8% versus 1,9%). Zusätzlich fand man in diesem Subkollektiv ein besseres medianes PFS (6,9 versus 5,0 Monate).

Mirimanoff et al. (2007) unterstrichen diese Aussagen dann 2007. Dabei zeigte sich bereits bei der 2-JÜR ein deutlicher Unterschied. Nach zwei Jahren lebten noch 27,2% der radiochemotherapierten Patienten. In der bestrahlten Gruppe waren es lediglich 10,9% (HR 0,63; 95% CI 0,53-0,75; $p < 0,0001$).

Erhielten Glioblastompatienten in Rostock eine simultane Radiochemotherapie, lebten sie im Median 12,5 Monate (95% CI 10,9-14,1 Monate). Wurden die Patienten nur bestrahlt, unabhängig von Fraktionierung und Gesamtdosis, betrug das mediane OS 8 Monate (95% CI 4-12 Monate). Dieser Unterschied war mit $p = 0,002$ im Logrank Test statistisch signifikant. Durch die Ergebnisse der multivariaten Analyse wurde die prognostische Bedeutung dieser dualen Therapie nochmals unterstrichen (HR 0,605; 95% CI 0,377-0,971; $p = 0,037$).

Im betrachteten Kollektiv konnte die positive prognostische Bedeutung einer Erhaltungskemotherapie bei der Behandlung vom Glioblastom WHO Grad IV nachgewiesen werden. Die Gruppe, die eine Erhaltungskemotherapie erhielt, wies ein medianes OS von 13,5 Monaten (95% CI 11-16 Monate) auf. Patienten ohne Erhaltungskemotherapie lebten im Median 7,5 Monate (95% CI 3,2-11,8 Monate). Der Vorteil einer Erhaltungskemotherapie, bezogen auf das OS, war mit $p = 0,003$ im Logrank Test statistisch signifikant.

Die Ergebnisse der multivariaten Regressions-Analyse bestätigten die positive prognostische Wertigkeit einer Erhaltungskemotherapie (HR 0,435; 95% CI 0,249-0,758; $p=0,003$).

Zu den häufigsten radiogenen Nebenwirkungen im Therapieverlauf zählten eine Alopezie (46%) und ein Erythem der Kopfhaut (40%).

Für gewöhnlich ist die Anzahl der Patienten mit einer radiogenen Alopezie aber deutlich größer als im untersuchten Kollektiv. Dies lag in erster Linie an einer mangelhaften Dokumentation therapiebedingter Nebenwirkungen.

Die häufigste chemotherapiebedingte Nebenwirkung war Übelkeit (21%). Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Arbeiten gestaltete sich auf Grund der Heterogenität der untersuchten Chemotherapieregime schwierig. Im betrachteten Kollektiv wurden zudem keine substanzspezifischen Nebenwirkungen erfasst.

Eine dritt- beziehungsweise viertgradige Anämie fand sich bei 7% beziehungsweise 2% aller radiochemotherapierten Patienten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Gerber et al. (2007), die bei 8% ihres Kollektivs (Radiochemotherapie mit Temozolomid + Temozolomiderhaltungskemotherapie) eine Anämie dritten oder vierten Grades fanden.

Eine Leukopenie dritten Grades zeigte sich bei 17% aller Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten. Klautke et al. (2006) sahen bei 30% ihres mit Topotecan behandelten Kollektivs eine Leukopenie dritten Grades.

Radiochemotherapierte Patienten bildeten in 25% aller Fälle eine Thrombopenie dritten oder vierten Grades aus. Gerber et al. (2007) beschrieben in 19% der Fälle eine dritt- oder viertgradige Thrombopenie.

Die im betrachteten Kollektiv erhöhte Hämatotoxizität, bezogen auf die Thrombozyten, kann damit begründet werden, dass Patienten der vorliegenden Arbeit neben Temozolomid weitere Substanzen wie Topotecan, Cytarabin und Nimustin erhielten und im Median älter waren (61 versus 57 Jahre) als das Referenzkollektiv von Gerber et al. (2007).

Im untersuchten Kollektiv wurde der Überlebensvorteil durch eine Radiochemotherapie mit einer erhöhten Rate hämatologischer Nebenwirkungen erkauft.

Zu diesem Ergebnis kamen auch Stupp et al. (2005, 2009), die in der allein bestrahlten Gruppe keine Hämatotoxizität dritten oder vierten Grades beobachteten. Im radiochemotherapierten Arm der Studie fanden sich sowohl dritt- als auch viertgradige Leukopenie (7%), Thrombopenie (12%) und Anämie (1%).

Das mediane Gesamtüberleben der Glioblastompatienten in Rostock betrug 11 Monate (95% CI 9,5-12,5 Monate). Unterschiede zu den Ergebnissen anderer, bereits zitierter Autoren, können beispielsweise mit der Vielfalt der betrachteten Therapiemodalitäten und dem KPS erklärt werden.

Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO Grad III lebten im Median 19 Monate (95% CI 11,2-26,8 Monate). In der Arbeit von Ohgaki und Kleihues (2005) betrug das mediane OS ebenfalls 19 Monate. In der rekursiven Partitionsanalyse von Park et al. (2009) fanden sich die anaplastischen Astrozytome WHO Grad III in Abhängigkeit vom Therapieprotokoll in den Gruppen C (medianes OS 67,8 Monate) und D (medianes OS 25,2 Monate).

Für Patienten mit diffusem Astrozytom WHO Grad II konnte keine mediane Überlebenszeit berechnet werden. Durmaz et al. (2008) beschrieben ein medianes OS von 115 Monaten bei Grad II Astrozytomen.

Die zwei hier betrachteten Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom WHO Grad III lebten im Median 36 Monate. Im Kollektiv von Nagy et al. (2009) belief sich das mediane OS bei dieser Entität auf 47 Monate. Dieser Unterschied kann unter anderem mit dem höheren Alter der Rostocker Patienten (48 versus 65,5 Jahre) und der sehr geringen Fallzahl erklärt werden. Die von Ohgaki und Kleihues (2005) untersuchten Patienten mit anaplastischem Oligodendrogliom WHO Grad III wiesen ein medianes OS von 42 Monaten auf.

Die mittlere Remissionsdauer beim Glioblastom WHO Grad IV lag bei 8,1 Monaten (95% CI 6,7-9,4 Monate). Glioblastomrezidive wurden in 33% der Fälle operiert. Eine Chemotherapie erfolgte bei 43% der Betroffenen.

Eine Chemotherapie kann die Prognose beim Glioblastomrezidiv deutlich verbessern. Insbesondere Temozolomid hat sich in diesem Zusammenhang als wirksam erwiesen.

Yung et al. (2000) beschrieben die Überlegenheit von Temozolomid gegenüber Procarbazin beim Glioblastomrezidiv.

Die Bedeutung einer Temozolomidtherapie bei Rezidiven anaplastischer Astrozytome WHO Grad III unterstrichen ebenfalls Yung et al. (1999).

Den Nutzen einer perioperativen high-dose Brachytherapie bei Rezidiven maligner Gliome wiesen Fabrini et al. (2009) nach. Chan et al. (2005) beschrieben einen Überlebensvorteil durch Gliasitebestrahlung beim Glioblastomrezidiv.

Im hiesigen Kollektiv wurden allerdings nur 10% der Glioblastomrezidive und 11% der Rezidive anaplastischer Astrozytome WHO Grad III einer Gliasitebestrahlung zugeführt.

Im Zusammenhang mit der Analyse des Follow-up wurde eines der Hauptprobleme dieser Arbeit deutlich: Nachsorge und Rezidivtherapie wurden oftmals nicht mehr an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock durchgeführt. Insbesondere die dezentrale Nachsorge durch Onkologen und Hausärzte erschwerte das Sammeln entsprechender Daten und das Vervollständigen der Follow-up-Profile.

Es konnte gezeigt werden, dass bekannte Prognosefaktoren beim Glioblastom WHO Grad IV auch hierzulande Gültigkeit besitzen.

Um die Therapieeffizienz bei der Behandlung diffuser Astrozytome WHO Grad II und anaplastischer Oligodendrogliome beziehungsweise Astrozytome WHO Grad III besser beurteilen zu können, müssten größere Kollektive untersucht werden.

Die prognostische Bedeutung molekularpathologischer Analysen, im Rahmen der Gliomdiagnostik, konnte anhand der vorliegenden Arbeit nicht geklärt werden. Da die Ergebnisse solcher Untersuchungen unter Umständen entscheidenden Einfluss auf Therapieplanung und Prognose haben können, sollten Analysen zum Methylierungsstatus des MGMT-Gen-Promotors oder zu chromosomalen Abberationen Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

6 Zusammenfassung

Neubildungen des ZNS machen in der Bundesrepublik Deutschland circa 2% aller Tumorenerrankungen aus. Von statistischer und gesundheitspolitischer Relevanz ist insbesondere das Glioblastom WHO Grad IV, der häufigste maligne hirneigene Tumor.

Es war ein Ziel dieser Arbeit, einen detaillierten Überblick über die lokalen Therapiemodalitäten zu präsentieren. Primärer Endpunkt bei der Beurteilung der Therapieeffizienz war das Gesamtüberleben. Als sekundärer Endpunkt wurde die lokale Tumorkontrolle definiert. Im Glioblastomkollektiv sollte der Stellenwert bekannter Prognosefaktoren untersucht und die prognostische Wertigkeit der dargestellten Bestrahlungs- und Chemotherapieregime analysiert werden.

Die vorliegende Arbeit basiert auf der retrospektiven Analyse eines unselektionierten Patientenkollektivs, welches zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2006 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock behandelt wurde. Behandlungsgrundlage war in jedem Fall ein intrakranieller gliomatöser Tumor. Durch die Sichtung von Behandlungsunterlagen und die statistische Aufarbeitung des gewonnenen Datenmaterials mit SPSS 15.0 für Windows wurden individuelle Therapie- und Nachsorgeprofile erstellt.

Im betrachteten Kollektiv, bestehend aus 177 erwachsenen Patienten, fanden sich 134 (76%) Glioblastome WHO Grad IV, 29 (16%) anaplastische Astrozytome WHO Grad III, 12 (7%) diffuse Astrozytome WHO Grad II und zwei (1%) anaplastische Oligodendrogliome WHO Grad III.

Das Gesamtkollektiv bestand aus 103 (58%) Männern und 74 (42%) Frauen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung eines Glioms lag bei 59 Jahren (Spannweite 22-83 Jahre).

Patienten wiesen bei Beginn der Radio(chemo)therapie einen durchschnittlichen KPS von 81% (95% CI 79,5-83,2%) auf.

Fast ein Drittel (n=57) aller Tumoren lag im Temporallappen. Lediglich drei (2%) Gliome waren infratentoriell lokalisiert.

Bei 81 (46%) Patienten fand sich ein hirnorganisches Psychosyndrom, bei weiteren 72 (41%) ein symptomatisches zerebrales Anfallsleiden.

Eine Tumorbiopsie erfolgte in 62 (35%) Fällen. Eine Teilresektion wurde bei 76 (43%) Patienten durchgeführt. 34 (19%) Tumoren wurden in toto exstirpiert.

Es wurde im Mittel 35,9 Tage (95% CI 31,9-39,8 Tage) postoperativ mit der Bestrahlung begonnen.

In 87 (49%) Fällen kam ein hyperfraktioniert-akzeleriertes Bestrahlungsschema zu Anwendung. Nach einem konventionell fraktionierten Regime wurden 67 (38%) Patienten bestrahlt.

Zwei Drittel (n=118) aller Patienten erhielt eine simultane Radiochemotherapie. Die am häufigsten, im Rahmen dieses simultanen Ansatzes, angewandten Zytostatika waren Topotecan (44%) und Temozolomid (33%).

Bei 88 (50%) Patienten wurde eine Erhaltungskemotherapie durchgeführt. Topotecan wurde in 46%, Temozolomid in 31% dieser Fälle verabreicht.

Eine Hirndrucktherapie mit Dexamethason und Mannitol konnte im Behandlungsverlauf oftmals reduziert oder gänzlich ausgeschlichen werden.

Die häufigsten somatischen Nebenwirkungen der Bestrahlung waren eine radiogene Alopezie (46%), ein Erythem im Bestrahlungsfeld (40%) und eine Hirndrucksteigerung (30%). Übelkeit (21%) war die häufigste chemotherapiebedingte Nebenwirkung.

Analysen zur Therapieverträglichkeit kamen zu dem Ergebnis, dass die hämatologische Toxizität im radiochemotherapierten Kollektiv deutlich ausgeprägter war als unter alleiniger Radiatio.

Das mediane Gesamtüberleben der Glioblastompatienten betrug 11 Monate (95% CI 9,5-12,5 Monate). Patienten mit anaplastischem Astrozytom beziehungsweise Oligodendrogliom WHO Grad III lebten im Median 19 (95% CI 11,2-26,8 Monate) beziehungsweise 36 Monate. Für Patienten mit diffusem Astrozytom WHO Grad II konnte keine mediane Überlebenszeit berechnet werden.

Die mittlere Remissionsdauer beim Glioblastom WHO Grad IV betrug 8,1 Monate (95% CI 6,7-9,4 Monate). Rezidive anaplastischer Astrozytome WHO Grad III manifestierten sich im Durchschnitt nach 10,1 Monaten (95% CI 6,8-13,4 Monate).

Die Remissionsdauer beim diffusen Astrozytom WHO Grad II beziehungsweise anaplastischen Oligodendrogliom WHO Grad III lag im Mittel bei 29 beziehungsweise 32 Monaten.

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse wurden der KPS ($p=0,003$), der Resektionsstatus ($p=0,005$), ein konventionelles Bestrahlungsregime ($p=0,007$), eine simultane Radiochemotherapie ($p=0,037$), Temozolomid ($p<0,001$) und eine Erhaltungskemotherapie ($p=0,003$) als positive Prognoseparameter beim Glioblastom WHO Grad IV ermittelt.

Es zeigte sich, dass die Gliomtherapie in Rostock ein interdisziplinäres multimodales Therapiekonzept ist. An diesem sind Chirurgen, Strahlentherapeuten, Radiologen, Neurologen, Onkologen und Hausärzte beteiligt.

Möglicherweise führt eine Zentralisation des neuroonkologischen Managements zu einer Verbesserung der Therapiekoordination, des interdisziplinären Austausches, der Datenerfassung und der Therapieeffizienz.

Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sollte es sein, die prognostische Wertigkeit molekularpathologischer Analysen, im Rahmen der hiesigen Gliomdiagnostik, näher zu untersuchen.

7 Thesen

1. Neubildungen des Zentralnervensystems machen in der Bundesrepublik Deutschland circa 2% aller Tumorerkrankungen aus. Die größte Gruppe innerhalb der primären Hirntumoren stellen die gliomatösen Neoplasien dar. Von epidemiologischer und gesundheitspolitischer Bedeutung ist vor allem das Glioblastom WHO Grad IV, der häufigste maligne Hirntumor überhaupt.
2. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Überblick über die Gliomtherapie in Rostock zwischen 1998 und 2006 zu erarbeiten. Primärer Endpunkt bei der Beurteilung der Therapieeffizienz war das Gesamtüberleben (OS). Als sekundärer Endpunkt fungierte die lokale Tumorkontrolle.
Im Glioblastomkollektiv sollte die Rolle potentieller Prognoseparameter, mit Einfluss auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (PFS), untersucht werden.
3. Gesichtet wurden die Behandlungsunterlagen von 177 erwachsenen Patienten, die zwischen dem 01.01.1998 und 31.12.2006 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock behandelt wurden. Die Aufarbeitung des Datenmaterials erfolgte mit SPSS 15.0 für Windows. Es wurden individuelle Therapie- und Nachsorgeprofile erstellt. Das Follow-up endete mit dem Versterben des Patienten, der letzten dokumentierten Nachsorge oder spätestens am 22.10.2009.
4. Unter den 177 Gliomen fanden sich 134 (76%) Glioblastome WHO Grad IV, 29 (16%) anaplastische Astrozytome WHO Grad III, 12 (7%) diffuse Astrozytome WHO Grad II und zwei (1%) anaplastische Oligodendrogliome WHO Grad III.
Das Gesamtkollektiv bestand aus 103 (58%) Männern und 74 (42%) Frauen. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Glioms betrug 59 Jahre (Spannweite 22-83 Jahre). Der durchschnittliche Karnofsky performance status (KPS) der Patienten bei Beginn der Radio(chemo)therapie lag bei 81% (95% CI 79,5-83,2%).

5. 57 (32%) der 177 Gliome fanden sich im Temporallappen. Lediglich drei (2%) Tumoren lagen infratentoriell. Bei 81 (46%) Patienten wurde ein hirnorganisches Psychosyndrom beschrieben, bei weiteren 72 (41%) eine symptomatische Epilepsie.
6. Es erfolgte in 62 (35%) Fällen eine Tumorbiopsie, in weiteren 76 (43%) wurde der Tumor teilreseziert. Eine Totalresektion gelang bei 34 (19%) Patienten.
7. 87 (49%) Patienten wurden hyperfraktioniert-akzeleriert bestrahlt. Einem konventionell fraktionierten Bestrahlungsregime wurden 67 (38%) Patienten zugeführt.
Eine simultane Radiochemotherapie erhielten 118 (67%) Patienten. Im Rahmen dieses simultanen Konzeptes wurde Topotecan in 52 (44%), Temozolomid in 39 (33%) Fällen genutzt.
Bei 88 (50%) Patienten wurde eine Erhaltungskemotherapie durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurde 41 (46%) Patienten Topotecan und weiteren 27 (31%) Temozolomid appliziert.
8. Bei 81 (46%) Patienten fand sich eine radiogene Alopezie im Bereich des Kopfes, bei weiteren 70 (40%) ein Erythem im Bestrahlungsfeld. Eine chemotherapieassoziierte Übelkeit wurde bei 25 (21%) Patienten beschrieben.
Die Hämatotoxizität im radiochemotherapierten Subkollektiv war deutlich höher als in der Gruppe, die nur bestrahlt wurde.
9. Das mediane Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV betrug 11 Monate (95% CI 9,5-12,5 Monate). Bei Patienten mit anaplastischem Astrozytom WHO Grad III wurde ein medianes OS von 19 Monaten (95% CI 11,2-26,8 Monate) ermittelt. Das mediane OS in der Gruppe der anaplastischen Oligodendrogliome WHO Grad III lag bei 36 Monaten. Für Patienten mit diffusem Astrozytom WHO Grad II konnte kein medianes Gesamtüberleben berechnet werden.

10. In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse konnten der KPS ($p=0,003$), der Resektionsstatus ($p=0,005$), ein konventionelles Bestrahlungsregime ($p=0,007$), eine simultane Radiochemotherapie ($p=0,037$), Temozolomid ($p<0,001$) und eine Erhaltungskemotherapie ($p=0,003$) als positive Prognosefaktoren, bezogen auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV, ermittelt werden.
11. Das mediane PFS beim Glioblastom WHO Grad IV betrug 8 Monate (95% CI 7,2-8,8 Monate). Einzig statistisch signifikanter Parameter mit positiver prognostischer Bedeutung war in diesem Zusammenhang das weibliche Geschlecht ($p=0,001$).
12. Die Remissionsdauer wurde nur bei Patienten mit nachgewiesenem Rezidivtumor und vollständigem Follow-up (keine zensierten Fälle) berechnet. Damit handelt es sich nicht um eine schätzungsbasierte, sondern um eine exakte Abbildung des betreffenden Sachverhalts.
Die mittlere Remissionsdauer beim Glioblastom WHO Grad IV betrug 8,1 Monate (95% CI 6,7-9,4 Monate). Beim anaplastischen Astrozytom WHO Grad III fanden sich Rezidive im Durchschnitt nach 10,1 Monaten (95% CI 6,8-13,4 Monate). Bei diffusen Astrozytomen WHO Grad II beziehungsweise anaplastischen Oligodendrogliomen WHO Grad III fand sich eine mittlere Remissionsdauer von 29 beziehungsweise 32 Monaten.
13. Die Therapie intrakranieller gliomatöser Tumoren in Rostock war und ist ein interdisziplinäres multimodales Konzept. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, unter Berücksichtigung individueller Ressourcen, von einer strukturierten multimodalen Therapie profitieren. In diesem Zusammenhang ließe sich die Therapieeffizienz möglicherweise durch eine stärkere Zentralisation des neuroonkologischen Managements steigern.
14. Die Beschreibung der prognostischen Wertigkeit molekularpathologischer Analysen, im Rahmen der hiesigen Gliomdiagnostik, sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Literaturverzeichnis

1. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2372-2377.
2. Bach M, Arnold U, Engst R, Müller M, Teodoro U, Treusch M et al. Hirntumoren. In: Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch. 260., neu bearb. Aufl. Berlin; New York: de Gruyter, 2004. 767-772.
3. Barker DJ, Weller RO, Garfield JS. Epidemiology of primary tumours of the brain and spinal cord: a regional survey in southern England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 39: 290-296.
4. Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton C, Fisher B. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 923-929.
5. Bobustuc GC, Baker CH, Limaye A, Jenkins WD, Pearl G, Avgeropoulos NG et al. Levetiracetam enhances p53-mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Neuro Oncol* 2010; 12: 917-927.
6. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol* 1996; 29:197-205.
7. Brandes AA, Tosoni A, Basso U, Reni M, Valduga F, Monfardini S et al. Second-line chemotherapy with irinotecan plus carmustine in glioblastoma recurrent or progressive after first-line temozolomide chemotherapy: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *J Clin Oncol* 2004; 22 (23): 4779-4786. Erratum in: *J Clin Oncol* 2005; 23 (1): 248.
8. Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006; 95 (9): 1155-1160.
9. Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A. Das Hammerexamen - Repetitorium für den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. 1. Aufl. Urban & Fischer Verlag, München-Frankfurt/Main-Salzburg, 2006. 269.
10. Cairncross JG, Berkey B, Shaw E. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2707-2714.

11. Carcaboso AM, Elmeliegy MA, Shen J, Juel SJ, Zhang ZM, Calabrese C et al. Tyrosine kinase inhibitor gefitinib enhances topotecan penetration of gliomas. *Cancer Res* 2010; 70: 4499-4508.
12. Chakrabarti I, Cockburn M, Cozen W, Wang YP, Preston-Martin S. A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974-1999. *Cancer* 2005; 104: 2798-2806.
13. Chan TA, Weingart JD, Parisi M, Hughes MA, Olivi A, Borzillary S et al. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliaSite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1133-1139.
14. Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumors in adults. *Am Fam Physician* 2008; 77: 1423-1430.
15. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Nelson DF et al. Does extent of surgery influence outcome for astrocytoma with atypical or anaplastic foci (AAF)? A report from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *J Neuro Oncol* 1992; 12: 219-227.
16. Deb P, Sharma MC, Mahapatra AK, Agarwal D, Sarkar C. Glioblastoma multiforme with long term survival. *Neurol India* 2005; 53: 329-332.
17. Dinnes J, Cave C, Huang S, Milne R. A rapid and systemic review of the effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma. *Br J Cancer* 2002; 86: 501-505.
18. Durmaz R, Vural M, Işildi E, Coşan E, Ozkara E, Bal C et al. Efficacy of prognostic factors on survival in patients with low grade glioma. *Turk Neurosurg* 2008; 18: 336-344.
19. Fabrini MG, Perrone F, De Franco L, Pasqualetti F, Grespi S, Vannozzi R et al. Perioperative high-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent malignant gliomas. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 524-529.
20. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Brogli G, Bruzzzone MG, Caldiroli D et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *J Neuro Oncol* 2008; 10: 79-87.
21. Friedman HS, Kerby T, Fields S, Zilisch JE, Graden D, McLendon RE et al. Topotecan treatment of adults with primary malignant glioma. The Brain Tumor Center at Duke. *Cancer* 1999; 85: 1160-1165.
22. Gallowitsch HJ. Stellenwert der Positronenemissionstomographie in der Primär- und Rezidivdiagnostik maligner Hirntumoren. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (1): 13.
23. Garbizu JM, Mateo-Sierra O, Pérez-Calvo JM, Iza B, Ruiz-Juretschke F. Radiation-induced cranial tumors: clinical series and literature review. *Neurocirugia (Astur)* 2008; 19: 332-337.

24. Gautschi OP, van Leyen K, Cadosch D, Hildebrandt G, Fournier JY. Fluorescence guided resection of malignant brain tumors- breakthrough in the surgery of brain tumors. *Praxis (Bern 1994)* 2009; 98: 643-647.
25. Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M, Parisi MA, Kleinberg L. The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *J Neuro Oncol* 2007; 9: 47-52.
26. Grabenbauer GG, Gerber KD, Ganslandt O, Richter A, Klautke G, Birkmann J et al. Effects of concurrent topotecan and radiation on 6-month progression-free survival in the primary treatment of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:164-169.
27. Hainsworth JD, Ervin T, Friedman E, Priego V, Murphy PB, Clark BL et al. Concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and sorafenib in the first-line treatment of patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 2010; 116: 3663-3669.
28. Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K, Rønning P et al. Overall survival, prognostic factors and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 159-167.
29. Herrlinger U, Rieger J, Koch D, Loeser S, Blaschke B, Kortmann RD et al. Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4412-4417.
30. Hoang-Xuan K, Idbaih A, Mokhtari K, Sanson M. Towards a molecular classification of gliomas. *Bull Cancer* 2005; 92: 310-316.
31. Il'yasova D, McCarthy BJ, Erdal S, Shimek J, Goldstein J, Doerge DR et al. Human exposure to selected animal neurocarcinogens: a biomarker-based assessment and implications for brain tumor epidemiology. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009; 12: 175-187.
32. Inskip PD, Mellekjaer L, Gridley G, Olsen JH. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 109-116.
33. Jalali R, Basu A, Gupta T, Munshi A, Menon H, Sarin R et al. Encouraging experience of concomitant Temozolomide with radiotherapy followed by adjuvant Temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme: single institution experience. *Br J Neurosurg* 2007; 21: 583-587.
34. Jeon HJ, Kong DS, Park KB, Lee JI, Park K, Kim JH et al. Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastomas: single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 679-682.

35. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 477-487.
36. Jeremic B, Grujicic D, Antunovic V, Djuric L, Shibamoto Y. Accelerated hyperfractionated radiation therapy for malignant glioma. A phase II study. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 449-453.
37. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001; 92: 3155-3164.
38. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549-556.
39. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press 1949: 196.
40. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 356: 1527-1535.
41. Khan MK, Hunter GK, Vogelbaum M, Suh JH, Chao ST. Evidence-based adjuvant therapy for gliomas: current concepts and newer developments. *Indian J Cancer* 2009; 46: 96-107.
42. Kheifets LI. Electric and magnetic field exposure and brain cancer: a review. *Bioelectromagnetics* 2001; 5: 120-131.
43. Kita D, Ciernik IF, Vaccarella S, Franceschi S, Kleihues P, Lütolf UM et al. Age as a predictive factor in glioblastomas: population-based study. *Neuroepidemiology* 2009; 33: 17-22.
44. Klautke G, Schütze M, Bombor I, Benecke R, Piek J, Fietkau R. Concurrent chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with Topotecan for patients with glioblastoma multiforme. *J Neuro Oncol* 2006; 77: 199-205.
45. Kocher M, Frommolt P, Borberg SK, Rühl U, Steingraber M, Niewald M et al. Randomized study of postoperative radiotherapy and simultaneous temozolomide without adjuvant chemotherapy for glioblastoma. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 572-579.
46. Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V, Faist M, Scheremet R, Rossner R et al. (1999): The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 86: 2117-2123.

47. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *J Neuro Oncol* 2004; 6: 227-235.
48. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64: 259-273.
49. Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol* 2007; 9: 319-325.
50. Li SW, Qiu XG, Chen BS, Zhang W, Ren H, Wang ZC et al. Prognostic factors influencing clinical outcomes of glioblastoma multiforme. *Chin Med J* 2009; 122: 1245-1249.
51. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109.
52. Lucena Rde C, de Mello RJ, Lessa JR Jr, Cavalcante GM, Ribeiro M. Clinical topographic findings in glioblastoma multiforme and the relation with motor impairment. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 441-445.
53. Lutterbach J, Sauerbrei W, Guttenberger R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 8-15.
54. Masuhr KF, Neumann M. *Duale Reihe - Neurologie*. 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007. 314.
55. Matar E, Cook RJ, Fowler AR, Biggs MT, Little NS, Wheeler HR et al. Post-contrast enhancement as a clinical indicator of prognosis in patients with anaplastic astrocytoma. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 993-996.
56. Mirimanoff RO, Mason W, Van den Bent M, Kortmann R, Taphoorn M, Brandes A. Is long-term survival in glioblastoma possible? Updated results of the EORTC/NCIC phase III randomized trial on radiotherapy and concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone. *Prasentation Astro's 49th annual meeting 2007*. Los Angeles.
57. Motl S, Zhuang Y, Waters CM, Stewart CF. Pharmacokinetic considerations in the treatment of CNS tumours. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 871-903.
58. Müller M. *Chirurgie - Für Studium und Praxis* 2008/09. 9. Aufl. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach am Rhein, 2007. 450-452.
59. Nagy M, Schulz-Ertner D, Bischof M, Welzel T, Hof H, Debus J et al. Long-term outcome of postoperative irradiation in patients with newly diagnosed WHO grade III anaplastic gliomas. *Tumori* 2009; 95: 317-324.

-
60. Nieder C, Andratschke N, Wiedenmann N, Busch R, Grosu AL, Molls M. Radiotherapy for high-grade gliomas. Does altered fractionation improve the outcome? *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 401-407.
 61. Nomiya T, Nemoto K, Kumabe T, Takai Y, Yamada S. Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases. *J Neurosurg* 2007; 106: 575-581.
 62. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 479-489.
 63. Oken, MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655.
 64. Park CK, Lee SH, Han JH, Kim CY, Kim DW, Paek SH et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in WHO grade III glioma patients treated with radiotherapy or radiotherapy plus chemotherapy. *BMC Cancer* 2009; 9: 450.
 65. Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G, Kukull WA, Gehrels JA, Longstreth WT Jr. History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study. *Neurology* 2002; 58:1849-1452.
 66. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol* 2008; 10: 1025-1034.
 67. Pouratian N, Schiff D. Management of Low-Grade Glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 224-231.
 68. Rao CR, Jain K, Bhatia K, Lakshmaiah KC, Shankar SK. Association of primary central nervous system lymphomas with the Epstein-Barr virus. *Neurol India* 2003; 51: 237-240.
 69. Roychowdhury S, Peng R, Baiocchi RA, Bhatt D, Vourganti S, Grecula J et al. Experimental treatment of Epstein-Barr virus-associated primary central nervous system lymphoma. *Cancer Res* 2003; 63: 965-971.
 70. Sauer R. *Strahlentherapie und Onkologie*. 4. Aufl. Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2003. 10, 160, 164.
 71. Schwindack C, Meyer M, Simonotto E, McNamara A, Marshall I, Wardlaw J, Whittle I. Funktionelle Magnetresonanztomographie in Echtzeit in der präoperativen Gehirntumorchirurgie. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (1): 14.

72. Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF, Weiss C, Schmieder K, Lohr F et al. Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1691-1695.
73. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267-2276.
74. Shaw EG, Wisoff JH. Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. *J Neuro Oncol* 2003; 5: 153-160.
75. Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, Warrington AP, Hines F, Ashley SE. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 393-398.
76. Shibamoto Y, Nishimura Y, Tsutsui K, Sasai K, Takahashi M, Abe M. Comparison of accelerated hyperfractionated radiotherapy and conventional radiotherapy for supratentorial malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 31-36.
77. Stark AM, Maslehaty H, Hugo HH, Mahvash M, Mehdorn HM. Glioblastoma of the cerebellum and brainstem. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1248-1251.
78. Stark AM, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Glioblastoma-the consequences of advanced patient age on treatment and survival. *Neurosurg Rev* 2007; 30: 56-61.
79. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392-401.
80. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.
81. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-466.
82. Szelényi A, Gasser T, Seifert V. Intraoperative neurophysiological monitoring in an open low-field magnetic resonance imaging system: clinical experience and technical considerations. *Neurosurgery* 2008; 63: 268-275.
83. Tandon PN, Mahapatra AK, Khosla A. Epileptic seizures in supratentorial glioma. *Neurol India* 2001; 49: 55-59.

84. Tugcu B, Postalci LS, Gunaldi O, Tanriverdi O, Akdemir H. Efficacy of clinical prognostic factors on survival in patients with glioblastoma. *Turk Neurosurg* 2010; 20: 117-125.
85. Ushio Y, Kochi M, Hamada J, Kai Y, Nakamura H. Effect of surgical removal on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005; 45: 454-460.
86. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; 366 (9490): 985-990.
87. Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2715-2722.
88. Van Genugten JAB, Leffers P, Baumert BG, Tjon-a-fat H, Twijnstra A. Effectiveness of temozolomide for primary glioblastoma multiforme in routine clinical practice. *J Neuro Oncol* 2010; 96: 249-257.
89. Weller M, Bamberg M, Belka C, Bornemann A, Brugger W, Demuth K et al. Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. Südwestdeutsches Tumorzentrum/Comprehensive cancer center Tübingen 2006; 5: 5-11.
90. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5743-5750.
91. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U, Platten M, Blaschke B et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (22): 3357-3361.
92. Wu SX, Deng ML, Li QQ, Zhao C, Lu TX, Li FY et al. Prognostic analysis of patients with cerebral glioma treated with radiotherapy. *Ai Zheng* 2004; 23:1561-1566.
93. Yaneva MP, Semerdjieva ML, Radev LR, Vlaikova MI. Postoperative chemoradiotherapy with temodal in patients with glioblastoma multiforme-survival rates and prognostic factors. *Folia Med (Plovdiv)* 2010; 52: 26-33.
94. Yang HW, Menon LG, Black PM, Carroll RS, Johnson MD. SNAI2/Slug promotes growth and invasion in human gliomas. *BMC Cancer* 2010; 10: 301.
95. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD et al. A phase II study of Temozolomide vs. Procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *B J Cancer* 2000; 83: 588-593.

96. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol 1999; 17: 2762-2771.

Internetquellen

97. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - Leitlinien Gliome. 2008. 1-26. URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_081.pdf, Zugriff am 30.01.2011
98. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht 2008 (1980-2007). 2008. 1. URL: http://www.kinderkrebsregister.de/texte08pdf/r_auswert_08.pdf, Zugriff am 25.01.2011.
99. Flintzer U, Grobe N, Hildebrandt G, Kalata P, Klöcking S, Lieckfeldt S et al. 8. Gemeinsamer Sachbericht der Klinischen Krebsregister in Mecklenburg-Vorpommern. 2010. 7. URL: <http://www.strahlentherapie.med.uni-rostock.de/index.php/31/>, Zugriff am 30.01.2011.
100. Husmann G, Kaatsch P, Katalinci A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K et al. Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends. 2010. 12-13. URL: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/KID2010.pdf>, Zugriff am 30.01.2011.
101. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE). 2006. 4. URL: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, Zugriff am 22.01.2011.
102. National Cancer Institute. Phase III randomized study of radiotherapy versus temozolomide in patients with low-grade gliomas. 2011. URL: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-22033>, Zugriff am 30.01.2011

A-1 Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----------------|---|----|
| Abb. 1 | Diagnose-Algorithmus kranialer und spinaler Tumoren (Weller et al. 2006) | 6 |
| Abb. 2 | Schematische Veranschaulichung verschiedener Fraktionierungsrhythmen. Zum Vergleich mit den unkonventionellen Schemata dient die übliche, konventionelle Fraktionierung mit fünf Bestrahlungen pro Woche (oberste Zeile). Man beachte die unterschiedliche Dosishöhe und die unterschiedlichen Behandlungszeiten (Sauer 2003) | 9 |
| Abb. 3 | Kombinationsmöglichkeiten von Radiotherapie (RT) und Chemotherapie (CT). Sequentiell mit adjuvanter Chemotherapie, alternierend oder simultan (Sauer 2003). ... | 10 |
| Abb. 4 | Rekursive Partitionsanalyse beim anaplastischen Astrozytom WHO Grad III (AA), anaplastischen Oligodendrogliom WHO Grad III (AO) und anaplastischen Oligoastrozytom WHO Grad III (AOA) (Park et al. 2009) | 13 |
| Abb. 5 | Rekursive Partitionsanalyse beim Glioblastom WHO Grad IV (GBM) (Lamborn et al. 2004) | 14 |
| Abb. 6 | Bestrahlungsplanung eines rechtshemisphäriellen Glioblastoms WHO Grad IV. Rot: CTV II. Ordnung, pink: CTV I. Ordnung (Arbeitsbereich Medizinische Physik, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock AöR) | 18 |
| Abb. 7 | Patient mit Bestrahlungsmaske am Linearbeschleuniger Oncor Impression Plus der Firma Siemens (Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Rostock AöR, Foto: Martin Kunz) | 19 |
| Abb. 8 | Jährliche Anzahl ausgewerteter Fälle mit einem intrakraniellen Gliom | 23 |
| Abb. 9 | Häufigkeit einzelner Tumorentitäten | 24 |
| Abb. 10 | Allgemeinzustand (Karnofsky performance status) der Patienten bei Beginn der Radio(chemo)therapie | 27 |
| Abb. 11 | Altersverteilung bei Erstdiagnose eines diffusen Astrozytoms WHO Grad II und anaplastischen Oligodendroglioms WHO Grad III | 30 |
| Abb. 12 | Altersverteilung bei Erstdiagnose eines anaplastischen Astrozytoms WHO Grad III und Glioblastoms WHO Grad IV | 30 |
| Abb. 13 | Resektionsstatus im Gesamtkollektiv | 33 |
| Abb. 14 | Resektionsstatus in Abhängigkeit von der Tumorentität | 33 |
| Abb. 15 | Bestrahlungsregime im Gesamtkollektiv | 35 |
| Abb. 16 | Bestrahlungsregime in Abhängigkeit von der Tumorentität | 36 |
| Abb. 17 | Chemotherapieregime im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie | 38 |
| Abb. 18 | Chemotherapieregime im Rahmen einer Erhaltungskemotherapie | 39 |
| Abb. 19 | Anwendung hirndrucksenkender Medikamente im Bestrahlungsverlauf | 40 |
| Abb. 20 | Gesamtüberleben beim anaplastischen Astrozytom WHO Grad III und Glioblastom WHO Grad IV | 44 |

| | | |
|----------------|---|-----|
| Abb. 21 | Gesamtüberleben beim anaplastischen Oligodendrogliom WHO Grad III und diffusen Astrozytom WHO Grad II | 45 |
| Abb. 22 | Einfluss des Alters bei Erstdiagnose auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV | 46 |
| Abb. 23 | Einfluss des Karnofsky performance status auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV | 47 |
| Abb. 24 | Einfluss der intrazerebralen Lokalisation auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV | 48 |
| Abb. 25 | Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV | 49 |
| Abb. 26 | Einfluss des Therapiekonzepts auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV | 50 |
| Abb. 27 | Einfluss des Bestrahlungsregimes auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV | 51 |
| Abb. 28 | Einfluss des Chemotherapieregimes auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV | 52 |
| Abb. 29 | Einfluss einer Erhaltungstherapie auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV | 53 |
| Abb. 30 | Rezidivhäufigkeit einzelner Tumorentitäten | 56 |
| Abb. 31 | WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren (Bach et al. 2004, Louis et al. 2007) | 92 |
| Abb. 32 | Datenerhebungsbogen | 98 |
| Abb. 33 | Fragebogen zum Follow-up | 101 |

A-2 Tabellenverzeichnis

| | | |
|----------------|---|----|
| Tab. 1 | Histopathologische WHO-Kriterien primärer ZNS-Tumoren (Buchta et al. 2006) | 2 |
| Tab. 2 | Prognose primärer Hirntumoren (Masuhr und Neumann 2007) | 12 |
| Tab. 3 | Zielvolumendefinition verschiedener Tumorentitäten | 17 |
| Tab. 4 | Graduierung der Hämatotoxizität nach CTCAE v3.0 (National Cancer Institut 2006) | 20 |
| Tab. 5 | Geschlechtsverteilung der betrachteten intrakraniellen Gliome | 24 |
| Tab. 6 | Seitenverteilung der betrachteten intrakraniellen Gliome | 25 |
| Tab. 7 | Intrazerebrale Lokalisation der betrachteten intrakraniellen Gliome | 26 |
| Tab. 8 | Alter bei Erstdiagnose eines intrakraniellen Glioms | 28 |
| Tab. 9 | Alter bei Erstdiagnose eines intrakraniellen Glioms in Abhängigkeit vom Geschlecht | 29 |
| Tab. 10 | Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines intrakraniellen Glioms | 31 |
| Tab. 11 | Zeitraum zwischen Operation und Bestrahlung eines intrakraniellen Glioms | 34 |
| Tab. 12 | Somatische Nebenwirkungen der Bestrahlung | 41 |
| Tab. 13 | Somatische Nebenwirkungen der Chemotherapie | 41 |
| Tab. 14 | Häufigkeit einer therapiebedingten Anämie im Rahmen der Gliombehandlung | 42 |
| Tab. 15 | Häufigkeit einer therapiebedingten Leukopenie im Rahmen der Gliombehandlung | 42 |
| Tab. 16 | Häufigkeit einer therapiebedingten Thrombopenie im Rahmen der Gliombehandlung ... | 43 |
| Tab. 17 | Parameter mit Einfluss auf das Gesamtüberleben beim Glioblastom WHO Grad IV | 54 |
| Tab. 18 | Parameter mit Einfluss auf das progressionsfreie Überleben beim Glioblastom | 55 |
| Tab. 19 | Remissionsdauer in Abhängigkeit von der Tumorentität | 57 |
| Tab. 20 | Medianes Gesamtüberleben und medianes progressionsfreies Überleben verschiedener Glioblastomkollektive unter Temozolomid | 66 |
| Tab. 21 | WHO-Grading der ZNS-Tumoren (Louis et al. 2007) | 95 |
| Tab. 22 | Karnofsky und ECOG performance status scale (Karnofsky und Burchenal 1949, Oken et al. 1982) | 97 |

A-3 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ALA | Aminolävulinsäure |
| anapl. | anaplastisch(es) |
| cm³ | Kubikzentimeter |
| CR | complete remission |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTV | Clinical Target Volume |
| d | Tag |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EEG | Elektroenzephalografie |
| EGFR | epidermal growth factor receptor |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| GD | Gesamtdosis |
| g/dl | Gramm pro Deziliter |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. |
| GFAP | glial fibrillary acidic protein |
| Gpt/l | Giga-parts pro Liter |
| Gy | Gray |
| Hb | Hämoglobin |
| HE-Färbung | Hämatoxylin-Eosin Färbung |
| HOPS | hirnorganisches Psychosyndrom |
| HR | Hazard ratio |
| i.v. | intravenös |
| JÜR | Jahresüberlebensrate |
| KPS | Karnofsky performance status |
| LOH | loss of heterozygosity |
| mg/d | Milligramm pro Tag |

| | |
|---------------------------|---|
| mg/m²/d | Milligramm je Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag |
| MGMT | O ⁶ -Methylguanin-DNA-Methyltransferase |
| ml/d | Milliliter pro Tag |
| MR-Spektroskopie | Magnetresonanzspektroskopie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NTCP | Normal Tissue Complication Probability |
| OP | Operation |
| OS | overall survival |
| p | Signifikanzwert p |
| PCV | Procarbazin, Lomustin, Vincristin |
| PD | progressive disease |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFS | progression-free survival |
| PR | partial remission |
| PTEN | phosphatase and tensin homolog |
| RCT | Radiochemotherapie |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RPA | rekursive Partitionsanalyse |
| RT | Radiotherapie |
| rt fMRI | real-time functional magnetic resonance imaging |
| RTOG | Radiatio Therapy Oncology Group |
| SD | stable disease |
| Tab. | Tabelle |
| TCP | Tumor Control Probability |
| TMZ | Temozolomid |
| WHO | World Health Organization |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| 95% CI | 95%-Konfidenzintervall |

A-4 WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren**1. neuroepitheliale Tumoren****1.1 astrozytäre Tumoren**

- pilozytisches Astrozytom
- subependymales Riesenzellastrozytom
- pleomorphes Xanthoastrozytom, pilomyxoides Astrozytom
- diffuses Astrozytom (fibrillär, gemistozytisch, protoplasmatisch)
- anaplastisches Astrozytom
- Glioblastom (Riesenzellglioblastom, Gliosarkom)
- Gliomatosis cerebri

1.2 oligodendrogliale Tumoren

- Oligodendrogliom
- anaplastisches Oligodendrogliom

1.3 oligoastrozytäre Tumoren

- Oligoastrozytom
- anaplastisches Oligoastrozytom

1.4 ependymale Tumoren

- Subependymom
- myxopapilläres Ependymom
- Ependymom (zellulär, papillär, klarzellig, tanyzytisch)
- anaplastisches Ependymom

1.5 Tumoren des Plexus choroideus

- Plexuspapillom, atypisches Plexuspapillom
- Plexuskarzinom

1.6 neuroepitheliale Tumoren unsicheren Ursprungs

- Astroblastom
- chordoides Gliom des III. Ventrikels
- angiozentrisches Gliom

1.7 neuronale und glioneurale Tumoren

- dysplastisches Gangliozytom des Kleinhirns (Lhermitte-Duclos)
- desmoplastisches infantiles Astrozytom und Gangliogliom
- dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNT)
- Gangliozytom, zentrales Neurozytom
- Gangliogliom, anaplastisches Gangliogliom

- extraventrikuläres Neurozytom, Liponeurozytom des Kleinhirns
- papillärer glioneuraler Tumor, Paragangliom
- rosettenformender glioneuraler Tumor des IV. Ventrikels

1.8 Pinealistumoren

- Pineozytom
- Pinealisparenchymtumor m. intermediärer Differenzierung
- Pineoblastom
- papillärer Pinealistumor

1.9 embryonale Tumoren

- Medulloblastom (desmoplastisch/nodulär, extensiv nodulär, anaplastisch, großzellig)
- primitive neuroektodermale Tumoren des ZNS (PNET)
 - Neuroblastom des ZNS
 - Ganglioneuroblastom des ZNS
 - Medulloepitheliom
 - Ependymblastom
- atypischer teratoider/rhabdoider Tumor (AT/RT)

2. Tumoren der kranialen und spinalen Nerven

- Schwannom (zellulär, plexiform, melanozytisch)
- Neurofibrom (solitär, plexiform)
- Perineuriom (NOS, maligne)
- maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)
 - epitheloider MPNST
 - MPNST mit mesenchymaler Differenzierung
 - melanotischer MPNST
 - MPNST m. glandulärer Differenzierung

3. Tumoren der Meningen

3.1 meningotheliale Tumoren

- Meningeom (meningothelial, fibroblastisch, psammomatös, angiomatös, mikrozystisch, sekretorisch, klarzellig, atypisch, papillär, rhabdoid, anaplastisch)

3.2 nicht-meningotheliale, mesenchymale Tumoren

- u.a. Lipom, Liposarkom, solitärer fibröser Tumor, Fibrosarkom, malignes fibröses Histiozytom, Leiomyom, Leiomyosarkom, Rhabdomyom, Rhabdomyosarkom, Chondrom

3.3 andere Neubildungen der Meningen

- Hämangioblastom

3.4 primär melanozytische Läsionen der Meningen

- diffuse Melanozytose, Melanozytom
- malignes Melanom
- menigeale Melanomatose

4. Lymphome und hämatopoetische Neoplasien

- primäres ZNS-Lymphom
- Plasmozytom
- granulozytäres Sarkom

5. Keimzelltumoren

- Germinom
- embryonales Karzinom
- Chorionkarzinom
- Teratom (reif, unreif, Teratom mit maligner Transformation)
- Dottersacktumor

6. Tumoren der Sellaregion

- Hypophysenadenom
- Kraniopharyngeom (adamantinös, papillär)
- Pituizytom
- Spindelzellonkozytom der Adenohypophyse
- Granularzelltumor

7. aus der Umgebung einwachsende Tumoren**8. unklassifizierte Tumoren****9. Metastasen anderer Primärtumoren**

- Bronchialkarzinom
- Mammakarzinom
- malignes Melanom
- Nierenzellkarzinom
- Schilddrüsenkarzinom

Abb. 31 WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren ^a (Bach et al. 2004, Louis et al. 2007)

^a Dargestellt wurde lediglich ein Auszug der gesamten WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren

A-5 WHO-Grading der ZNS-Tumoren

| Histogenetische Gruppe | Histopathologische Entität | WHO-Grad | | | |
|--|---|----------|----|-----|----|
| | | I | II | III | IV |
| 1. astrozytäre Tumoren | subependymales Riesenzellastrozytom | x | | | |
| | pilozytisches Astrozytom | x | | | |
| | pilomyxoides Astrozytom | | x | | |
| | diffuses Astrozytom | | x | | |
| | pleomorphes Xanthoastrozytom | | x | | |
| | anaplastisches Astrozytom | | | x | |
| | Glioblastom | | | | x |
| | Riesenzellglioblastom | | | | x |
| | Gliosarkom | | | | x |
| 2. oligodendrogliale Tumoren | Oligodendrogliom | | x | | |
| | anaplastisches Oligodendrogliom | | | x | |
| 3. oligoastrozytäre Tumoren | Oligoastrozytom | | x | | |
| | anaplastisches Oligoastrozytom | | | x | |
| 4. ependymale Tumoren | Subependymom | x | | | |
| | myxopapilläres Ependymom | x | | | |
| | Ependymom | | x | | |
| | anaplastische Ependymom | | | x | |
| 5. Tumoren des Plexus choroideus | Plexuspapillom | x | | | |
| | atypisches Plexuspapillom | | x | | |
| | Plexuskarzinom | | | x | |
| 6. neuroepitheliale Tumoren unsicheren Ursprungs | angiozentrisches Gliom | x | | | |
| | chordoides Gliom des III. Ventrikels | | x | | |
| 7. neuronale und glioneurale Tumoren | Gangliozytom | x | | | |
| | Gangliogliom | x | | | |
| | anaplastisches Gangliogliom | | | x | |
| | desmoplastisches infantiles Astrozytom und Gangliogliom | x | | | |

| | | | | | |
|---|--|---|---|---|---|
| | extraventrikuläres Neurozytom | | x | | |
| | Liponeurozytom des Kleinhirns | | x | | |
| | Paragangliom des Rückenmarks | x | | | |
| | papillärer glioneuraler Tumor | x | | | |
| | rosettenformender glioneuraler Tumor des IV. Ventrikels | x | | | |
| 8. Pinealistumoren | Pineozytom | x | | | |
| | Pinealisparenchymtumor mit intermediärer Differenzierung | | x | x | |
| | Pineoblastom | | | | x |
| | papillärer Pinealistumor | | x | x | |
| 9. embryonale Tumoren | Medulloblastom | | | | x |
| | primitive neuroektodermale Tumoren des ZNS (PNET) | | | | x |
| | atypischer teratoider/ rhabdoider Tumor (AT/RT) | | | | x |
| 10. Tumoren der kranialen und spinalen Nerven | Schwannom | x | | | |
| | Neurofibrom | x | | | |
| | Perineuriom | x | x | x | |
| | maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) | | x | x | x |
| 11. Tumoren der Meningen | Meningeom | x | | | |
| | atypisches Meningeom | | x | | |
| | anaplastisches Meningeom | | | x | |
| | Hämangioperizytom | | x | | |
| | anaplastisches Hämangioperizytom | | | x | |
| | Hämangioblastom | x | | | |
| 12. Tumoren der Sellaregion | Kraniopharyngeom | x | | | |
| | Granularzelltumor der Neurohypophyse | x | | | |
| | Pituizytom | x | | | |
| | Spindelzellonkozytom der Adenohypophyse | x | | | |
| 13. Lymphome und hämatopoetische Neoplasien | primäres ZNS-Lymphom | | | | x |

Tab. 21 WHO-Grading der ZNS-Tumoren ^a (Louis et al. 2007)

^a Dargestellt wurde lediglich ein Auszug des gesamten WHO-Gradingssystems der ZNS-Tumoren

A-6 Karnofsky und ECOG performance status scale

| ECOG performance status scale | | Karnofsky performance status scale | |
|-------------------------------|--|------------------------------------|---|
| Grad 0 | normale uneingeschränkte Aktivität | 100% | normal; keine Beschwerden, kein Hinweis auf eine Erkrankung |
| | | 90% | normale Aktivität möglich, geringe Krankheitssymptome |
| Grad 1 | tagsüber nicht bettlägerig, mit Beschwerden, kann sich selbst versorgen | 80% | normale Aktivität nur mit Anstrengung, mäßige Krankheitssymptome |
| | | 70% | Selbstversorgung, aber unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit |
| Grad 2 | versorgt sich selbst, arbeitsunfähig, tagsüber weniger als die Hälfte der Zeit im Bett | 60% | gelegentliche Hilfe, aber noch weitgehende Selbstversorgung |
| | | 50% | häufige Unterstützung und medizinische Versorgung erforderlich |
| Grad 3 | tagsüber mehr als die Hälfte der Zeit im Bett, pflegebedürftig | 40% | überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe und Pflege erforderlich |
| | | 30% | dauernd bettlägerig, evtl. Krankenhauseinweisung, jedoch keine akute Lebensgefahr |
| Grad 4 | völlig pflegebedürftig und bettlägerig | 20% | schwerkrank, aktive unterstützende Therapie, evtl. Krankenhauseinweisung |
| | | 10% | moribund, rasches Fortschreiten der Erkrankung |
| Grad 5 | Tod | 0% | Tod |

Tab. 22 Karnofsky und ECOG performance status scale (Karnofsky und Burchenal 1949, Oken et al. 1982)

A-7 Datenerhebungsbogen

| | | |
|--|---|---|
| Patientenname: | m () | w () |
| Geburtsdatum: | | |
| Diagnose: | Lokalisation: | WHO Grad: |
| Datum der Erstdiagnose: | | |
| Nebendiagnosen: | | |
| Karnofsky performance status (KPS): | % | |
| Allgemeinzustand: | sehr gut () gut () reduziert () deutlich reduziert () | |
| neurologischer Status bei Therapiebeginn: | | |
| Primärtherapie: | ja () | nein () |
| Rezidivtherapie: | ja () | nein () |
| | Vordiagnose: | Datum: Vorbehandlung: |
| Operation: | ja () | nein () |
| | wann: | wo: |
| | Biopsie () | Teilresektion () Totalresektion () |
| Intervall Operation-Bestrahlung (OP-RT): | Tage | |
| Bestrahlung: | ja () | nein () |
| | Zeitraum: | |
| | Einzeldosis: | Gy |
| | Gesamtdosis: | Gy |
| | Fraktionierung: | |
| | Boost: | Gy |
| | Boostvolumen: | cm ³ |
| Chemotherapie: | ja () | nein () |
| | Zeitraum: | |
| | wo: | |
| | welche: | |
| | Dosierung: | |
| | Anzahl der Kurse: | |

| | | |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| simultane Radiochemotherapie (RCT): | ja () | nein () |
| Erhaltungskemotherapie: | ja () | nein () |
| | Zeitraum: | |
| | wo: | |
| | welche: | |
| | Dosierung: | |
| | Anzahl der Kurse: | |
| supportive Therapie: | Dexamethason bei Therapiebeginn: | mg/d |
| | bei Therapieende: | mg/d |
| Mannitol | bei Therapiebeginn: | ml/d |
| | bei Therapieende: | ml/d |
| Antikonvulsivum | ja () nein () | welches: |
| Erythrozytenkonzentrate | ja () nein () | Anzahl: |
| Thrombozytenkonzentrate | ja () nein () | Anzahl: |
| G-CSF | ja () nein () | Dosierung: |
| Nebenwirkungen der Bestrahlung: | | |
| Nebenwirkungen der Chemotherapie: | | |
| Labor: | Hb (mmol/l) | Therapiebeginn: Nadir im Verlauf: |
| | Leukozyten (Gpt/l) | Therapiebeginn: Nadir im Verlauf: |
| | Thrombozyten (Gpt/l) | Therapiebeginn: Nadir im Verlauf: |
| Therapieansprechen: | PD () SD () PR () CR () | |
| Rezidiv: | ja () nein () | |
| | Remissionsdauer (PFS): | Monate |
| | Lokalisation: | |
| Therapie: | Operation | ja () nein () |
| | Gliasitebestrahlung | ja () nein () |
| | perkutane Bestrahlung | ja () nein () |
| | Chemotherapie | ja () nein () |

| | | |
|-------------------------|-------------------|------------------------------|
| | | welche: |
| | | Dosierung: |
| | | Anzahl der Kurse: |
| Patientenstatus: | lebendig () | |
| | verstorben () | Datum: |
| | | tumorbedingt ja () nein () |
| | | andere Todesursache: |
| | | Gesamtüberleben (OS): Monate |
| Follow-up: | vollständig () | |
| | unvollständig () | vollständig bis: |

Abb. 32 Datenerhebungsbogen

A-8 Fragebogen zum Follow-up

| | |
|--|----------------------|
| Patientenname: | Geburtsdatum: |
| Diagnose: | |
| Bestrahlungszeitraum: | |
| Erbitte Informationen über folgende Punkte im Zeitraum: | |
| <p>() Chemotherapie: Temodal () ACNU/Ara-c () andere ()</p> <p style="margin-left: 150px;">welche:</p> <p style="margin-left: 150px;">Dosierung:</p> <p style="margin-left: 150px;">Anzahl der Kurse:</p> | |
| <p>() Nebenwirkungen: keine ()</p> <p style="margin-left: 150px;">Anämie () Nadir: mmol/l</p> <p style="margin-left: 150px;">Leukopenie () Nadir: Gpt/l</p> <p style="margin-left: 150px;">Thrombopenie () Nadir: Gpt/l</p> <p style="margin-left: 150px;">sonstige, nicht hämatologische NW:</p> | |
| <p>() Ansprechen des Tumors: PD ()</p> <p style="margin-left: 150px;">PR ()</p> <p style="margin-left: 150px;">CR ()</p> <p style="margin-left: 150px;">SD ()</p> <p style="margin-left: 150px;">wann:</p> | |
| <p>() Rezidivtherapie: ja () nein () welche:</p> | |
| () Angaben zum neurologischen Status: | |
| <p>() Patientenstatus: lebt () letzte Nachsorge:</p> <p style="margin-left: 150px;">verstorben () Sterbedatum:</p> | |

Abb. 33 Fragebogen zum Follow-up